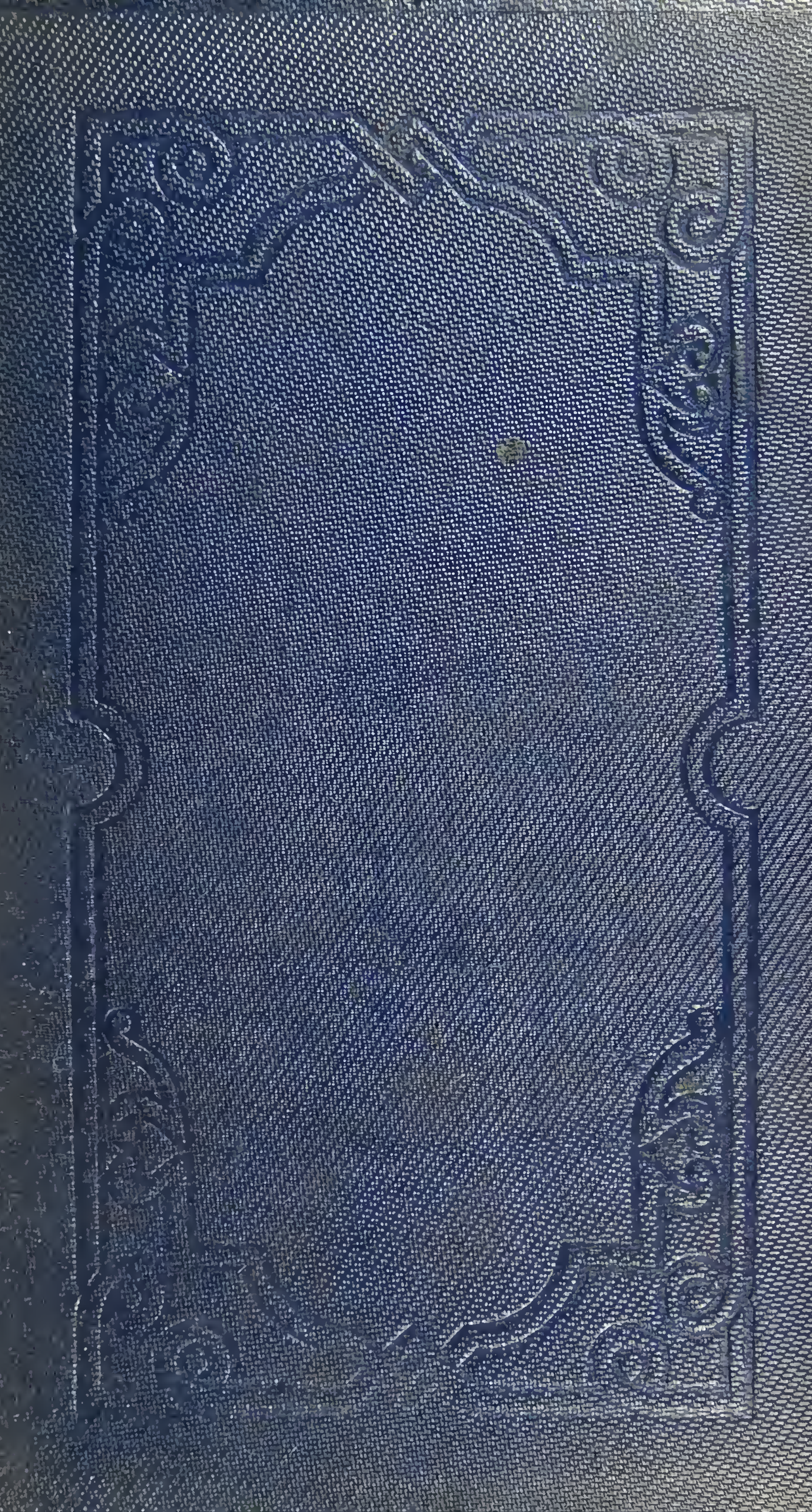


TRAITÉ THÉRAPEUTIQUE

DU QUINQUINA

ET DE

SES PRÉPARATIONS

Imprimerie de L. Martinet, rue Mignon, 2.

TRAITÉ THÉRAPEUTIQUE

DU

QUINQUINA

ET DE

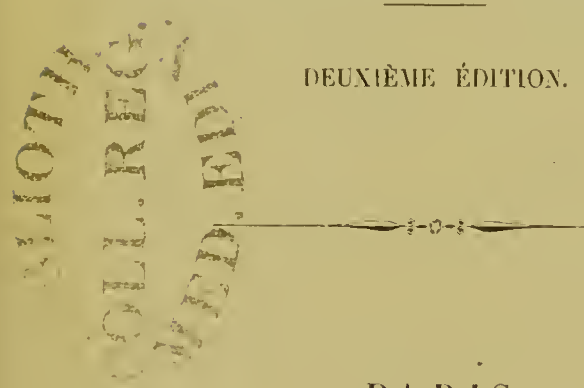
SES PRÉPARATIONS

PAR

P. BRIQUET

Médecin à l'hôpital de la Charité,
Agrégé honoraire de la Faculté de médecine de Paris,
Membre de la Société de médecine du département de la Seine,
et de la Société d'agriculture, sciences et arts
du département de la Marne,
Chevalier de la Légion d'honneur.

DEUXIÈME ÉDITION.



PARIS
LIBRAIRIE DE VICTOR MASSON
PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 17
1855

PRÉFACE

DE LA SECONDE ÉDITION.

Depuis l'ouvrage de Torti sur l'emploi thérapeutique du quinquina, il ne s'est fait aucune publication *ex professo* relativement à l'écorce du Pérou. Cependant le besoin de nouvelles recherches sur ce médicament s'est fait sentir à diverses reprises.

Le *Therapeutice specialis* de Torti, qui parut vers la fin du XVIIe siècle, ne traitait guère que de l'emploi du quinquina contre les maladies paludéennes, attendu qu'à cette époque on ne connaissait, des propriétés de l'écorce péruvienne, que sa vertu contre les maladies des endroits marécageux.

Aussi, quand le champ des applications de cette précieuse substance vint à s'agrandir, quand on en vint à donner le quinquina contre les maladies intermittentes non paludéennes, contre les affections éruptives, contre les fièvres simples, contre les suppurations, contre le rhumatisme, la théorie de Torti, déjà fort insuffisante pour donner l'explication de la vertu du quinquina dans les affections paludéennes, le devint bien plus encore quand il fallut l'appliquer à ces nouveaux cas. Torti, comme on le sait, voulait que le quinquina fût un neutralisant du ferment fébrile; or, comme dans ces diverses maladies il n'y avait plus de ferment fébrile à détruire, il fallut bien chercher une autre explication. Ce fut alors qu'après beaucoup de

tâtonnements on admit dans l'écorce péruvienne une propriété tonique à laquelle on s'efforça d'attribuer la vertu antipériodique. Cette invention, simple vue de l'esprit, était fort loin de rendre raison de la majorité des faits; elle fut cependant adoptée, faute de mieux, quoiqu'elle fût mal étayée, et quoiqu'on sentît combien elle était défectueuse; aussi la plus grande indécision régnait parmi les médecins sur cette matière.

La découverte des alcalis du quinquina vint mettre le comble à la confusion. Pourvus d'une arme plus puissante que celle qu'ils avaient auparavant, les médecins virent se produire des effets physiologiques et thérapeutiques complétement nouveaux, très différents de ceux qu'ils avaient observés jusqu'alors, et qui ne cadraient plus avec l'hypothèse de la vertu tonique du quinquina.

Il fallut encore trouver des explications, car tout le monde voyait le vide d'une supposition qui se trouvait en désaccord avec les faits nouveaux.

Mais rebutés par le peu de succès de ces interprétations successives, les médecins laissèrent s'introduire une sorte d'anarchie dans la manière de concevoir l'action du quinquina; aucune des théories qu'on essaya n'ayant pu avoir cours, et ne pouvant rendre raison d'une puissance à effets si divers, on finit par renoncer à la systématiser, et l'on s'abandonna à l'empirisme; chacun, dépourvu de guide théorique, se livra à ses propres inspirations, faisant de son mieux, heureux quand on pouvait s'appuyer sur quelques données pratiques.

Dans cet état de choses, je pensai qu'abandonnant le terrain des idées spéculatives pour appliquer à l'étude du quinquina la méthode expérimentale sous toutes ses formes, on arriverait à des résultats plus satisfaisants, et je publiai la première édition du *Traité thérapeutique du quinquina*, plus de cent cinquante ans après le *Therapeutice specialis* de Torti.

Dans cet ouvrage, que je me suis efforcé de rendre un traité complet de la matière au point de vue physiologique

et thérapeutique, tout ce qui a rapport au quinquina ainsi qu'à ses diverses préparations, a été expérimenté, analysé et réglé d'une manière aussi précise que le peuvent être la théorie de physique la plus accréditée et l'opération chirurgicale la mieux réglée. Je me suis appliqué à faire du quinquina un véritable instrument dont le mécanisme et la portée pussent être déterminés d'une manière en quelque sorte mathématique.

Après avoir constaté avec soin les effets de chacun des composants de l'écorce du Pérou sur les divers appareils de l'économie, je suis arrivé à établir la nature de leur action sur l'organisme animal. Cette influence bien constatée, j'en ai pu faire une application rationnelle aux maladies contre lesquelles le quinquina exerce une action spécifique, en déduire des rapports physiologiques entre l'action du quinquina et le phénomène de l'intermittence, et construire une théorie qui rendît raison de la spécificité de cette substance.

Ce pas fait, il m'a été facile d'expliquer d'une manière physiologique l'utilité du quinquina dans les maladies continues et dans la nombreuse série des affections auxquelles son usage s'est depuis quelques années étendu avec succès, en embrassant ainsi dans une même vue d'ensemble l'action de ce médicament.

Enfin, j'ai cherché, à l'aide de ces données, à établir des règles fixes sur toutes les circonstances qui se rapportent à l'administration pharmaceutique de ce médicament et de ses diverses préparations.

J'espère avoir substitué, dans la thérapeutique de toutes ces maladies, une marche rationnelle aux tâtonnements aveugles de l'empirisme, et avoir fourni aux médecins un guide, véritable fil d'Ariane destiné à les conduire à travers les difficultés d'un traitement dans lequel ont régné jusqu'à présent tant d'arbitraire et d'indécision.

L'accueil favorable qu'a reçu la première édition de cet ouvrage m'a mis dans l'obligation de la revoir avec soin et

d'y faire les additions nécessaires avant d'en publier une seconde.

Ces additions sont assez nombreuses et assez importantes. Les principales sont : une histoire générale du quinquina sous les rapports botanique, pharmaceutique, chimique et médical ; une étude plus spéciale de chacun des principes du quinquina, et surtout des nouveaux alcaloïdes ; une augmentation assez notable du chapitre relatif à l'absorption de ces divers principes ; des recherches nouvelles sur le phénomène de l'élimination de ces matériaux, considéré comme moyen de déterminer les diverses circonstances de leur absorption. Enfin, la partie qui traite de l'administration du quinquina a été considérablement augmentée : on y trouvera l'étude exacte de tous les composés et de toutes les préparations quelconques de cette écorce ; la détermination de leur valeur respective, celle des doses auxquelles on les doit donner dans les diverses circonstances qui réclament leur emploi, celle de la manière et du moment où il convient de les donner, et enfin celle du temps pendant lequel il faut les administrer. J'y ai joint l'exposé des formules qui ont eu le plus de réputation. En définitive, tout a été disposé de manière à faire de cette partie un véritable code de l'administration du quinquina, dans lequel le praticien puisse trouver tout ce dont il a besoin sur cette matière.

Cet ouvrage, basé sur de très nombreuses expériences faites sur les animaux, et sur l'observation plus étendue encore de tout ce qui s'est passé chez les malades traités par les préparations de quinquina, a été commencé en 1842, lors de mes premières recherches sur l'emploi du sulfate de quinine à haute dose. Ces recherches m'ayant jeté dans une voie nouvelle alors, il a fallu recourir à l'expérimentation sur les animaux vivants. Les expériences furent très nombreuses et m'occupèrent durant les années 1843 et 1844. Je dois, à ce propos, faire des remercîments à MM. les docteurs Desayvres et Leroy, le premier, médecin à Châtelle-

rault, le second, professeur à l'école préparatoire de Caen, pour le zèle et l'intelligence qu'ils ont mis à me seconder dans ce travail. L'étude sur les malades a continué jusqu'à ce moment. Je saisis avec empressement l'occasion de reconnaître les obligations que j'ai à MM. Grandhomme, Beclère, Richard et Goupil, mes élèves internes durant cette époque, qui m'ont aidé puissamment dans la recherche et dans la rédaction des faits nombreux que j'ai dû recueillir.

Les résultats auxquels ces travaux m'avaient conduit, tenant un peu du paradoxe (car alors les phénomènes particuliers dus à l'éther et au chloroforme n'avaient pas encore conduit à une théorie générale d'anesthésiation), j'ai dû les beaucoup mûrir avant de les exposer.

Je ne les présentai à l'Académie des sciences qu'en 1849, sous forme d'un mémoire qui contenait tous les faits et toutes les déductions principales renfermées dans le présent traité. Seulement j'ai dû, dans ce dernier, développer ce qui n'était qu'indiqué dans le mémoire primitif, continuer mes études cliniques sur les points non complétement éclaircis, et me tenir au courant des travaux qui ont depuis été faits sur la matière. Heureux si mon labeur atteint le but que je me suis proposé, celui d'apporter ma faible part à l'édifice de la science, et d'être pour si peu que ce soit utile à l'humanité.

EXTRAIT

DU RAPPORT FAIT A L'ACADÉMIE DES SCIENCES POUR LES PRIX DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE POUR L'ANNÉE 1854,

PAR UNE COMMISSION COMPOSÉE DE MM. ANDRAL, RAYER, SERRES, MAGENDIE, DUMÉRIL, FLOURENS, MILNE EDWARDS, GEOFFROY SAINT-HILAIRE, CHEVREUL ET VELPEAU.

Le traité du docteur Briquet sur le quinquina est un des ouvrages les plus importants que la commission ait eu à examiner, par l'étendue, la précision, et souvent la nouveauté des recherches qu'il contient; il doit certainement contribuer à rendre nos connaissances plus positives et plus complètes, tant sur l'action physiologique de cet important médicament, que sur son influence thérapeutique. M. Briquet s'est surtout efforcé de bien déterminer les effets produits sur l'économie animale et sur un certain nombre de maladies par les sels de quinine. En se servant à la fois de l'expérimentation sur les animaux et de l'observation clinique, il a étudié, avee beaucoup plus de détails qu'on ne l'avait fait avant lui, les modifications qui se produisent à la suite de l'administration du sulfate de quinine, dans l'action du cœur, dans le système nerveux, dans les qualités du sang. Il est parvenu à déterminer avec une grande précision le temps qui s'écoule entre le moment où le sel de quinquina commence à être absorbé et celui où il est complétement éliminé; il a montré que la durée de ce temps varie en raison de l'âge, du sexe, de la stature et de la force des individus; que la saignée, et plusieurs agents, comme l'alcool, la morphine, contribuent à rendre plus rapide ou plus lente, soit l'absorption, soit l'élimination du sulfate de quinine; qu'enfin la forme sous laquelle on administre

culeux; Sydenham, d'admirable, et Morton, d'antidote herculéen. Tous reconnaissent non-seulement qu'il jouit de propriétés toniques et excitantes auxquelles on a recours dans une multitude de circonstances, mais encore qu'il possède la vertu fébrifuge, dans laquelle il n'a pas d'égal.

PARTIE BOTANIQUE.

Bien que le quinquina soit doué de propriétés tellement prononcées, que son usage s'est très promptement répandu chez les Européens, l'époque de la découverte du pouvoir fébrifuge de cette substance est environnée de quelque obscurité. Les uns prétendent que les Indiens connaissaient de temps immémorial les vertus du quinquiña; les autres veulent, au contraire, que cette découverte soit due aux recherches des Européens.

Il est bien probable que le merveilleux dont l'origine de cette découverte a été entourée, en excitant l'incrédulité de beaucoup de bons esprits, a contribué à entretenir une indécision qu'il me paraît facile de faire cesser, pour peu qu'on veuille consulter les documents publiés sur cette matière, et se reporter à la manière suivant laquelle se sont propagées beaucoup de substances, telles que le vin, le café, le tabac, etc., dont l'emploi, d'abord très restreint, a fini, au bout d'un certain temps, par se généraliser.

Il est à peu près indubitable que les Indiens des lieux voisins des forêts où se trouvent les quinquinas connaissaient la vertu de l'écorce du Pérou : non point parce que des lions pris de fièvre intermittente, ou parce que des hommes malades de ces fièvres, auraient, comme on l'a dit, bu l'eau des lacs dans lesquels pourrissaient des troncs de quinquinas et auraient été guéris; attendu que, d'une part, l'homme seul, et non les animaux, peut avoir la fièvre intermittente, et que, d'autre part, les lacs sont trop éloignés des forêts de quinquinas, pour qu'il se soit fortuitement trouvé quelques-uns de ces arbres dans leurs eaux.

Les fièvres intermittentes sont endémiques dans les vallées qui existent au pied des Cordillères, et il est difficile de croire qu'en raison de l'amertume du quinquina ou de quelque effet du hasard, les Indiens n'aient pas été amenés à faire usage d'une substance qui était si bien à leur portée.

Le terme *kina* est indien, il signifie *écorce*, et *kinkina* veut dire par réduplication, *écorce des écorces*. Ce terme, transformé par les Espagnols en celui de *china-china*, s'est peu à peu oublié dans le pays, à mesure que les Européens s'y sont substitués aux anciens habitants. En 1735, époque à laquelle la Condamine visita le Pérou, il était déjà presque complétement remplacé par le terme espagnol de *cascara* (grosse écorce), ou de *cascarilla* (petite écorce).

La Condamine, J. de Jussieu, Ruiz, M. A. Delondre et tous les observateurs qui ont visité le Pérou, à l'exception de M. de Humboldt, regardent la découverte du quinquina comme étant d'origine indienne.

Connaissant la vertu du quinquina, les Indiens en auraient-ils, comme on l'a dit, fait un secret aux Européens, pour se venger de leurs oppresseurs, et la divulgation de ce secret n'aurait-elle été faite à ces derniers que par l'attachement d'une princesse péruvienne pour celui que son cœur avait choisi, ou par l'affection d'un domestique pour son maître malade de la fièvre? Cela ne paraît pas probable : quand on réfléchit à la manière dont les choses se passent dans des circonstances analogues, on reconnaît bientôt qu'il n'est pas besoin d'imaginer un secret gardé par toute une nation, pour comprendre que la transmission de l'usage du quinquina, des Indiens aux Européens, ne se soit pas faite rapidement. L'histoire prouve d'ailleurs que ce temps n'a pas été bien long.

La conquête du Pérou, commencée vers 1540, ne fut terminée qu'en 1560. Ce n'est guère qu'à cette dernière époque que les Espagnols commencèrent à avoir une véritable population dans les villes; encore cette population

était-elle tout européenne : les Indiens échappés au massacre se trouvaient, en grande partie, réfugiés dans les montagnes.

Or, un manuscrit trouvé par la Condamine dans la bibliothèque de la pharmacie d'un couvent de Loxa constate que, vers 1600, les Européens de cette province connaissaient déjà la vertu du quinquina. De son côté, J. de Jussieu rapporte qu'il avait su, dans le pays, qu'à cette même époque on avait fait prendre de la poudre de quinquina à un jésuite malade de la fièvre à Malecatis, lequel, après sa guérison, s'était procuré de cette poudre et l'avait fait connaître aux Européens des autres parties du Pérou.

On conçoit que de 1540 à 1560, temps de guerres civiles, de dévastation et de massacres, les Indiens n'aient pas eu des communications bien intimes avec les nouveaux arrivants : il ne reste donc plus qu'un laps de quarante années au maximum.

Si l'on veut bien tenir compte des deux circonstances qui vont être indiquées, on reconnaîtra que ce laps de temps n'a rien d'extraordinaire.

Les Indiens, tout en connaissant la propriété fébrifuge du quinquina, attachent très peu d'importance à cette notion. La Condamine rapporte qu'il a constaté, pendant son séjour au Pérou en 1735, plus d'un siècle après la découverte du quinquina, et dans la province de Loxa elle-même, où se trouvent les quinquinas les premiers connus, le peu d'importance que les indigènes attachaient à une écorce déjà prisée par les habitants venus d'Europe, et il fait à ce sujet la réflexion qu'en Amérique, comme en France, nul n'est saint dans son pays. M. de Humboldt, près de cent ans après la Condamine, a reconnu sur les lieux, que la même insouciance existait encore ; et enfin M. A. Delondre, en 1848, cinquante ans après M. de Humboldt, a vu également de ses propres yeux les Indiens occupés à la récolte des quinquinas ne pas se donner la peine de prendre de cette écorce, quoiqu'ils fussent presque tous profondément

cachexiés par le crétinisme et par la fièvre intermittente, tandis que la population des villes, qui est d'origine européenne, emploie largement le sulfate de quinine. Ces Indiens ne se mettent pas plus en souci de se débarrasser d'une fièvre qu'ils sont exposés à chaque instant à contracter de nouveau, que ne s'y mettaient autrefois les bas Bretons pour se guérir de la gale endémique chez eux.

Enfin, les Indiens, race insouciante et apathique, avaient et ont encore un extrême éloignement pour les étrangers.

Il est évident qu'avec de pareilles conditions, un laps de quarante années pour la transmission de la connaissance d'un remède n'a rien que de très ordinaire.

On peut donc regarder comme bien établi que les Indiens connaissaient la propriété fébrifuge du quinquina; qu'en raison des circonstances, la transmission de cette notion s'est faite lentement, mais qu'au commencement du XVIIe siècle, cette connaissance était déjà vulgarisée dans la province où croissaient les premiers quinquinas connus. Ce ne fut que vers l'an 1640 que ce remède fut connu en Europe.

Il est avéré qu'en 1638, la femme du vice-roi du Pérou, le comte d'el Cinchon, qui résidait à Lima, étant tombée malade de la fièvre intermittente, le corrégidor de Loxa lui envoya de la poudre de quinquina, qui la guérit promptement. Cette guérison fit grand bruit, et bientôt l'usage de l'écorce fébrifuge se répandit chez les Espagnols du Pérou.

A son retour en Europe, la comtesse d'el Cinchon propagea le remède, et fit distribuer aux pauvres la poudre, qui prit alors le nom de *poudre de la comtesse.*

De leur côté, les jésuites en firent, en 1670, des envois considérables à Rome, par l'intermédiaire du cardinal de Lugo; de là le nom de *poudre des jésuites*, de *poudre des pères*, de *poudre cardinale.*

Enfin, en 1679, Louis XIV acheta d'un médecin anglais, nommé Talbor ou Talbot, le secret d'une manière de préparer le quinquina, laquelle paraissait supérieure aux autres. Cette acquisition fut faite au prix de 2,000 louis

comptant, d'une pension considérable, et de la collation d'un titre de noblesse en Angleterre. On sait que la Fontaine, à la sollicitation de la duchesse de Bouillon, a composé, en 1726, un poëme en deux chants, pour célébrer les vertus du quinquina, auxquelles cette princesse devait la guérison d'une grave maladie fébrile.

On fut assez longtemps, en Europe, avant de savoir à quelle espèce d'arbre appartenaient les écorces apportées par le commerce et provenant seulement de la province de Loxa, aujourd'hui de l'Équateur; ce ne fut qu'en 1735 que la Condamine (1) vit et décrivit la première espèce de quinquina connue. On ne trouvait alors sur les marchés que le quinquina de Loxa. Mais, en 1760, Mutis, chef de l'expédition botanique de la Nouvelle-Grenade, reconnut le quinquina dans la province de Santa-Fé de Bogota, aujourd'hui la Nouvelle-Grenade; puis, en 1780, Ruiz et Pavon, chefs de l'expédition scientifique du Pérou, et auteurs de la *Flore péruvienne*, constatèrent l'existence de cet arbre dans les forêts du haut Pérou, aujourd'hui le Pérou et la Bolivie. Enfin, en 1800, MM. de Humboldt et Bonpland, auteurs de la *Flore équinoxiale*, reconnurent les quinquinas au nord de la Nouvelle-Grenade, aujourd'hui la Colombie et le Venezuela.

Le groupe *Quinquina* fait partie de la famille des Rubiacées; il en constitue à lui seul un genre auquel Linné, qui l'établit en 1742, donna le nom de *Cinchona*, en mémoire de la comtesse d'el Cinchon.

Le genre *Cinchona* appartient à la pentandrie digynie de Linné, et aux Dicotylédones polypétales épigynes de Jussieu.

Les caractères de ce genre furent assez incomplétement tracés par Linné, pour que des deux seules espèces qu'il contenait alors, une seulement fût un véritable *Cinchona*, qui fut nommé *Condaminea*, comme hommage à la Condamine, son premier naturaliste.

(1) *Mémoires de l'Académie des sciences*, 1738.

A l'aide des travaux des botanistes, parmi lesquels il faut placer J. de Jussieu, Mutis, Zéa, Ruiz et Pavon, Humboldt et Bonpland, Jacquin, Swartz, Th. Hencke, Tafalla, San-Esteban, de Berghen, le nombre des espèces s'accrut considérablement, mais aussi la confusion s'y mêla, et des espèces des genres *Exostemma*, *Portlandia*, *Bonplandia*, *Cascarilla*, etc., s'y trouvèrent comprises; mais peu à peu il s'est fait un travail d'élimination, et, dans ces derniers temps, ce travail s'est complété par l'élimination du genre *Cascarilla* faite par M. Weddell, dont les importants travaux forment l'autorité la plus imposante en cette matière. Les chimistes sont venus confirmer par l'analyse les éliminations faites par les botanistes, en constatant que les espèces du genre *Cinchona* contiennent seules les alcaloïdes fébrifuges. Ce genre se trouve donc naturellement constitué par ses caractères botaniques, sa composition chimique et ses propriétés médicinales.

CARACTÈRES BOTANIQUES DU GENRE CINCHONA (1).

Calix tubo turbinato, cum ovario connato, pubescente; limbo supero, quinquedentato, persistente, dentibus in præfloratione valvatis.

Corolla hypocratiformis, tubo tereti vel subpentagono, in angulis baseos nonnumquam fisso, intus glabro vel rarissime pilosiusculo; limbo quinquefido, laciniis lanceolatis, intus glabris, margine piloso-barbatis (pilis claviformibus lanatis) extus tuboque pubescentibus, æstivatione valvatis, explicatis patulo recurvis.

Stamina quinque, corollæ laciniis alterna, glabra; filamentis inferne tubo insertis, adnatis; antheris linearibus, inclusis vel apice subexsertis, bilocularibus, introrsis, imo dorso affixis.

Ovarium disco carnoso, pulviniformi, obsolete quinque vel decem tuberculato coronatum.

Ovula numerosa, in placentis linearibus dissepimento utrinque affixis peltata, imbricata, anatropa.

Stylus simplex, glaber; stigma bifidum, in tubo corollino latens vel subexsertum.

Capsula ovato-oblonga vel lineari-lanceolata, utrinque sulcata, limbo calicis coronata, levis, vel obscure costata, glabra pubescensve, bilo-

(1) Weddell, *Histoire naturelle des quinquinas*, 1849, grand atlas.

cularis, polysperma, septicide a basi ad apicem dehiscens, valvulis sejunctis, pedicello simul longitrorsum fisso.

Semina plurima, in placentis angulato-alatis denique liberis peltatim affixa, sursum imbricata, compressa, nucleo oblongo ac membranacea margine denticulata ex toto ambitu cincto.

Embryo in axi albuminis carnosi rectus; cotyledonibus ovatis integris; radicula tereti, infera.

On a vu que, dès l'abord, on ne connaissait que l'espèce de quinquina décrite en 1735 par la Condamine; mais peu à peu le nombre des espèces connues augmenta jusqu'à atteindre le chiffre de 50 espèces, parce que plusieurs naturalistes avaient décrit la même espèce sous des noms différents.

La science paraît fixée depuis un voyage entrepris par M. le docteur Weddell, naturaliste du Jardin des plantes, dans le but d'étudier les quinquinas. Cet infatigable voyageur, après avoir passé trois années sur la cordillère des Andes, a reconnu et établi dans le genre *Cinchona* les 19 espèces suivantes, qui sont maintenant généralement admises.

1° Le *Cinchona calisaya*, qui est l'espèce la plus précieuse, celle qui donne les écorces les plus estimées, parce qu'elles contiennent le plus de quinine. M. de Humboldt a cru que son nom lui venait de celui d'une province du pays; il s'est trompé, il n'y a pas de province de ce nom: *calisaya* ou *colisaya* paraît signifier, dans le langage des Indiens, *écorce rouge*. Ce cinchona ne se trouve que dans un espace assez circonscrit de la province de Carabaya au Pérou; comme son écorce est très estimée, on en a fait une consommation telle, que les arbres qui la produisent étant devenus excessivement rares, il n'est pas douteux qu'un jour ses écorces ne disparaissent du commerce.

2° Le *Cinchona Condaminea*, dont l'écorce a longtemps été employée sous le nom de *quinquina gris* ou *de Loxa*. C'est elle que les hommes du pays décorent du nom de *cascarilla fina*.

3° Le *Cinchona scrobiculata*, qui donne, selon M. Guibourt, le quinquina calisaya léger du commerce, lequel nous vient par l'intermédiaire des négociants de Cusco, ceux-ci le tirant de Jaen et de Carabaya.

4° Le *Cinchona amygdalifolia*, qui ne se trouve que dans les parties les plus élevées de la région des quinquinas, dans la Bolivie et au Pérou.

5° Le *Cinchona nitida*, qui vient dans les forêts d'Huanuco, et qu'on choisissait de préférence pour les envois qui se faisaient aux rois d'Espagne.

6° Le *Cinchona australis*, espèce qui, de toutes, s'éloigne le plus de l'équateur vers les limites australes des terres tropicales, et dont l'écorce est fort négligée dans le commerce.

7° Le *Cinchona boliviana*, très abondant en Bolivie, dans les mêmes lieux que le calisaya, et qui se trouve aussi dans la province de Carabaya, au Pérou.

8° Le *Cinchona micrantha*, donnant les écorces connues sous le nom de *quinquina de Colombie*. On le trouve dans les profondeurs des forêts des provinces de Larecoja, en Bolivie, et de Playa-Grande, au Pérou.

9° Le *Cinchona pubescens*, qui contient l'aricine de Pelletier, et qu'on trouve dans les vallées tempérées des Andes; son écorce, qu'on appela d'abord *quinquina d'Arica*, parce qu'elle venait de ce port, a porté depuis le nom de *Cusco*.

10° Le *Cinchona cordifolia*, qui se trouve principalement dans la Nouvelle-Grenade, où il est très abondant; on lui attribue les écorces dites *quinquina Carthagène*.

11° Le *Cinchona purpurascens*, espèce rare et peu estimée de la province d'Enquivisi, remarquable en ce que les insectes dévorent ses feuilles avec une extrême avidité, chose rare dans le genre *Cinchona*.

12° Le *Quinquina ovata*, qu'on rencontre dans les parties tempérées du Pérou et de la Bolivie, et dont les écorces ont un aspect qui les fait différer beaucoup les unes des autres, selon le lieu où elles ont été recueillies, car il y en a de grises, de brunes et de rouges.

13° Le *Cinchona Chomeliana*, du nom de M. le professeur Chomel, qui le premier a employé la quinine. L'écorce de cette espèce n'est pas employée.

14° Le *Cinchona glandulifera*, qui donne l'un des meilleurs quinquinas de Huanuco; aussi se trouve-t-il sur les montagnes les plus élevées du Pérou, et sur une surface assez étendue.

15° Le *Cinchona asperifolia*, arbre de la taille d'un arbrisseau, et dont, pour cette raison, le commerce ne fait pas l'exploitation.

16° Le *Cinchona Humboldtiana*, qu'on trouve près de Jaen, au Pérou, dont l'écorce est peu connue.

17° Le *Cinchona carabayensis*, de la province de Carabaya, près Sant-Juan del Oro. Son écorce est si peu épaisse, que le commerce n'en retirerait que peu de profit.

18° Le *Cinchona Mutisii*, qui habite les bois de Loxa, et dont l'écorce n'est pas usitée.

19° Le *Cinchona hirsuta*, qu'on trouve dans les forêts des Andes, dans les lieux élevés et froids. Son écorce, la plus mince de toutes celles que fournissent les cinchona, est d'une grande amertume.

Il faut joindre à cette nomenclature, pour la compléter, deux autres espèces encore peu connues, le *Cinchona discolor*, et le *Cinchona peralba*.

Les arbres du genre *Cinchona* ne se trouvent que dans l'Amérique méridionale. On a fait d'assez nombreux essais pour les acclimater ailleurs, et l'on n'a pas réussi. Ils sont relégués sur le sommet de la grande cordillère des Andes, où ils constituent des forêts disposées en une longue bande, nommée la *région des quinquinas*. Cette bande, presque parallèle à la côte occidentale de l'Amérique du Sud, s'étend sans interruption depuis les environs de Caracas, dans le Venezuela, 10e degré de latitude boréale, en traversant les républiques du Venezuela, de la Nouvelle-Grenade, de l'Équateur, du Pérou et de la Bolivie, jusqu'aux environs de Potosi, en Bolivie, 19e degré de latitude australe, occupant ainsi sur le sommet des montagnes et à une hauteur variable de 1,200 à 3,270 mètres au-dessus du niveau de la mer, un espace continu de près de 800 lieues de longueur sur 12 à 18 lieues de largeur.

La seule portion de cet arbre qui soit employée en médecine, est l'écorce des parties aériennes : le bois lui-même n'a aucune saveur amère. M. Weddell a constaté que l'écorce des racines avait la même composition chimique que celle du tronc et des branches : elle pourrait, par conséquent, être utilisée, mais l'insouciance des naturels est telle qu'on n'en tire aucun parti. Les fleurs, douées d'une odeur fort agréable, ont également une saveur amère très prononcée, mêlée à un goût aromatique ; elles contiennent une petite proportion des alcaloïdes du quinquina. Les fruits, qui sont aussi fort amers, contiennent un peu plus d'alcaloïdes que les fleurs. Il n'en est pas de même des feuilles, qui sont pourtant douées d'un degré assez élevé d'amertume, mêlé à de l'astringence : elles ne contiennent pas d'alcaloïdes.

PARTIE PHARMACEUTIQUE.

Les espèces botaniques du genre *Cinchona* étant parfaitement déterminées, il semble que la classification des écorces de ces arbres, ou des quinquinas, comme on le dit en pharmacie, devrait tout naturellement s'ensuivre; qu'en un mot, à chaque espèce de cinchona devrait correspondre une espèce déterminée d'écorce.

On le pensa d'abord, et l'on crut pendant longtemps que le quinquina gris de Loxa provenait du *Cinchona Condaminea* seulement. Mais vers le commencement de ce siècle, le nombre des espèces d'écorces ayant augmenté, on en reconnaissait déjà cinq : le quinquina gris, qui vient d'être indiqué; le quinquina orangé, que l'on supposait provenir du *Cinchona lancifolia*; le quinquina rouge, supposé aussi provenant du *Cinchona oblongifolia;* le quinquina jaune, du *Cinchona cordifolia*, et le quinquina blanc, du *Cinchona ovalifolia.* Depuis une trentaine d'années, le nombre des espèces de quinquinas versées dans le commerce ayant considérablement augmenté, il fallut faire de nouvelles recherches. On doit aux travaux des naturalistes et des voyageurs, parmi lesquels il faut placer surtout MM. Wahl, Laubert, Guibourt, Weddell et Auguste Delondre, d'avoir prouvé que la croyance établie était erronée, et que si l'apparence des écorces de quinquinas pouvait varier suivant l'espèce de cinchona de laquelle elles provenaient, elle variait surtout en raison de l'âge, du volume et de la partie de l'arbre duquel on les extrayait, de l'exposition favorable ou défavorable de ces arbres, et de la manière suivant laquelle, soit l'extraction, soit la préparation de l'écorce s'étaient faites.

Pour bien faire comprendre l'influence de ces circonstances accidentelles, il est nécessaire d'entrer dans quelques explications préliminaires.

Botaniquement parlant, l'écorce des arbres se compose

de quatre couches superposées, qui sont, en allant de l'extérieur à l'intérieur : 1° l'épiderme ; 2° la couche subéreuse, qui forme le liége de certains arbres ; 3° la couche celluleuse, composée d'un amas de cellules contenant la matière verte ; et 4° le liber ou portion fibreuse, composée de fibres plus ou moins longues.

L'analyse chimique a constaté que sur beaucoup d'écorces de quinquinas, la cinchonine est déposée dans la couche celluleuse, tandis que la quinine l'est dans le liber ou portion fibreuse.

Cela posé, voici comment les choses se passent. L'arbre, en grossissant, repousse son écorce. Cette écorce, ainsi repoussée par l'accroissement du tissu ligneux, c'est-à-dire du bois qui occupe le centre de la branche, ne peut continuer à le recouvrir qu'en se régénérant et en croissant dans la même proportion ; mais ce développement ne se fait que dans une épaisseur plus ou moins considérable de sa partie interne, tandis que sa partie la plus extérieure, cessant de croître et même de vivre, se sépare en plaques qui restent fixées à sa surface, ou se détachent en tombant. L'écorce se trouve alors constituée par la partie morte, qui est le périderme sur lequel restent des fragments d'épiderme, et par la partie restée vivante, qui est le derme.

Rien de plus facile, d'après ces données, que de comprendre l'influence de l'âge de l'arbre et du volume des branches sur la constitution de l'écorce. Dans les jeunes branches, il n'y a point de périderme ou de portion morte ; les couches extérieures restent entières, tandis que les couches profondes n'ont pas encore eu le temps de se développer. C'est à cette circonstance que sont dus les quinquinas gris du commerce, lesquels ne sont que l'écorce de jeunes branches d'espèces de cinchona différentes, qui plus tard auraient fourni des écorces jaunes ou rouges, et dans lesquelles la partie celluleuse, celle qui contient la cinchonine, est très épaisse, tandis que la couche fibreuse, celle qui renferme la quinine, n'a pas encore pris

beaucoup de développement. Aussi ces quinquinas se présentent-ils, dans le commerce, en petits tuyaux. Sur les grosses branches, c'est le contraire : le périderme ou la portion morte est très considérable ; elle comprend une plus ou moins grande partie et souvent même la totalité de la couche celluleuse, tandis que le derme n'est plus guère composé que de la couche fibreuse, qui est fort développée. Or, comme dans la préparation des écorces de quinquinas, on racle le périderme pour ne conserver que le derme, il en résulte que ces écorces de branches anciennes ne peuvent plus guère contenir que de la quinine, et qu'il ne s'y trouve plus que très peu de cinchonine. C'est là ce qui constitue les écorces du quinquina calisaya, si estimées à cause de la grande quantité de quinine qu'elles renferment, et qui se présentent toujours sous la forme de grosses écorces.

L'esprit suivra avec une égale facilité l'influence de la nature du sol, celle de l'exposition, etc., sur le développement ou sur l'atrophie de ces différentes couches de l'écorce, et par conséquent il comprendra les différences d'aspect que peuvent présenter les écorces d'une même espèce de cinchona.

MM. Weddell et Delondre ont constaté qu'on donnait à volonté aux écorces fraîches la couleur jaune ou rouge, suivant la manière dont on en opérait la dessiccation.

Il restait à tenir compte de ces diverses influences dans un nouveau classement des quinquinas, et alors se sont présentées deux méthodes différentes. Wahl et Lambert (1), MM. de Bergen (2), Guibourt (3) et Weddell (4), ont groupé les diverses variétés d'écorces en espèces bien déterminées, dont ils ont pris les types sur les échantillons de quinquinas des meilleures collections, ceux-ci provenant d'une manière indubitable d'espèces bien indiquées de cinchona.

(1) Laubert, *Quinologie.*

(2) De Bergen, *Essais de monographie des quinquinas.* Hambourg, 1826.

(3) Weddell, *Histoire naturelle des quinquinas.*

(4) Guibourt, *Histoire naturelle des drogues simples.* 3e vol., 1850, article QUINQUINA.

Il en est résulté la classification suivante, qui se trouve dans les ouvrages de M. Guibourt et de M. Weddell, mais qui est exclusivement due à M. Guibourt, professeur à l'École de pharmacie, et l'homme le mieux placé pour faire autorité dans cette matière. Cet habile pharmacien distingue quatre grandes espèces d'écorces :

1° Les *quinquinas gris*, qui comprennent en général des écorces roulées, médiocrement fibreuses, plus astringentes qu'amères, donnant une poudre d'un fauve grisâtre plus ou moins pâle, contenant surtout de la cinchonine et peu de quinine.

Cette espèce comprend :

Le quinquina de Loxa gris, compacte ;
Le quinquina de Loxa brun, compacte ;
Le quinquina de Loxa rouge, fibreux, du roi d'Espagne ;
Le quinquina de Loxa jaune, fibreux ;
Le quinquina de Lima gris brun ;
Le quinquina de Lima gris ordinaire ;
Le quinquina de Lima blanc ;
Le quinquina rugueux ;
Le quinquina de Jaen ligneux, rougeâtre.

2° Les *quinquinas rouges*, tenant le milieu pour la texture entre les gris et les jaunes, à la fois amers et astringents; leur poudre étant d'un rouge plus ou moins vif, et contenant en même temps la quinine et la cinchonine.

Cette espèce comprend :

Le quinquina rouge blanchissant à l'air ;
Le quinquina rouge de Lima ;
Le quinquina rouge vrai, non verruqueux ;
Le quinquina rouge vrai, verruqueux ;
Le quinquina rouge orangé, verruqueux ;
Le quinquina rouge pâle, à surface blanche ;
Le quinquina brun de Carthagène ;
Le quinquina rouge de Carthagène.

3° Les *quinquinas jaunes*, offrant un volume plus considérable que les gris, d'une texture fibreuse et d'une amertume beaucoup plus forte et plus dégagée d'astringence ;

donnant une poudre d'un jaune fauve ou orangé, et pouvant contenir une assez grande quantité de sels à base de chaux ou de quinine pour précipiter instantanément la dissolution de sulfate de soude.

Cette espèce comprend :

Le quinquina jaune du roi d'Espagne ;
Le quinquina calisaya ou jaune royal ;
Le quinquina jaune orangé ;
Le quinquina pitaya ;
Le quinquina de Colombie ligneux ;
Le quinquina orangé de Mutis ;
Le quinquina de Haumalies gris terne ;
Le quinquina de Haumalies mince et rougeâtre ;
Le quinquina de Haumalies blanc ;
Le quinquina de Haumalies ferrugineux ;
Le quinquina de Cuença.

4° Les *quinquinas blancs*, qui se distinguent par un épiderme naturellement blanc, uni, non fendillé, adhérent aux couches corticales. Ils contiennent, soit un peu de cinchonine, soit un autre alcaloïde plus ou moins analogue.

Ils comprennent :

Le quinquina de Loxa gris cendré ;
Le quinquina gris pâle ancien ;
Le quinquina de Loxa blanc ;
Le quinquina blanc fibreux de Jaen ;
Le quinquina de Cusco ;
Le quinquina d'Arica ;
Le quinquina Carthagène jaune pâle ;
Le quinquina Carthagène jaune orangé ;
Le quinquina Pitaya de Santa-Fé ;
Le quinquina Payama de Loxa.

Cette classification peut être regardée comme comprenant toutes les espèces commerciales d'écorces de quinquinas réduites à leurs véritables types, et sous ce rapport elle présente toutes les garanties désirables d'exactitude.

On ne peut pas en dire autant du rapport que M. Guibourt a cherché à fonder entre ces espèces d'écorces et les espèces botaniques de cinchona, desquelles elles sont cen-

sées avoir été extraites; ce rapport n'étant établi que par des déductions plus ou moins heureuses, faites d'après des dessins ou d'après de simples notes.

M. Bouchardat, professeur à la Faculté de médecine de Paris, et M. A. Delondre, l'un des négociants et l'un des fabricants de produits chimiques les plus considérables, ont pensé qu'il ne suffisait pas d'une simple classification des écorces, mais que dans l'état actuel de nos connaissances, le plus important était de déterminer la valeur en alcaloïdes de chacune des espèces commerciales connues. Ils ont donc déterminé cette valeur à l'aide de l'analyse chimique, et ont donné, de cette manière, une échelle d'après laquelle on peut classer les espèces commerciales de quinquinas suivant la nature de l'alcaloïde qu'elles contiennent et suivant son abondance.

Ce travail, outre son utilité pratique incontestable, offre un grand mérite d'à-propos.

Les quinquinas provenant de la Bolivie, du Pérou et de l'Équateur, c'est-à-dire les premiers quinquinas connus, commencent à manquer et menacent de devenir de plus en plus rares; en outre, ils sont dans les mains d'une compagnie puissante, dite de la Bolivie, qui les tient sous son monopole et peut en élever les prix à son gré. Le commerce a cherché à parer à cette grave éventualité, et l'on s'est rejeté sur les quinquinas provenant des forêts de la Nouvelle-Grenade et du Venezuela, que l'on avait jusqu'à présent négligés, quoique Mutis, qui les avait découverts, eût assuré que ces nouveaux quinquinas valaient les anciens. Depuis ce moment, on est affranchi, et du joug du monopole, et de la crainte de voir les quinquinas manquer.

Le travail de MM. Bouchardat et Delondre (1) a le mérite de faire connaître la valeur en alcaloïdes des anciens et des nouveaux quinquinas. Ces messieurs ont classé les quinquinas suivant leurs provenances et en conservant, à peu de chose près, la nomenclature adoptée par M. Guibourt.

(1) *Quinologie*, par MM. Bouchardat et Delondre, 1854.

QUINQUINAS ANCIENS.

QUINQUINAS DE LA BOLIVIE.

Le quinquina calisaya plat donne par kilogramme d'écorce :

30 à 32 gr. de sulfate de quinine. | 6 à 8 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina calisaya roulé donne :

15 à 20 gr. de sulfate de quinine. | 8 à 10 gr. de sulfate de cinchonine.

QUINQUINAS DU PÉROU.

Le quinquina calisaya plat et le roulé donnent :

15 à 18 gr. de sulfate de quinine. | 4 à 5 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina rouge donne :

4 à 6 gr. de sulfate de quinine. | 12 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Huanuco plat donne :

6 gr. de sulfate de quinine. | 12 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina jaune pâle Huanuco donne :

6 gr. de sulfate de quinine. | 10 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Huanuco roulé donne :

2 gr. de sulfate de quinine. | 8 à 10 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Jaen donne :

10 gr. de sulfate de quinine. | 4 gr. de sulfate de cinchonine.

QUINQUINAS DE LA RÉPUBLIQUE DE L'ÉQUATEUR (ANCIENNES PROVINCES DE QUITO ET DE LOXA).

Le quinquina rouge vif donne :

20 à 25 gr. de sulfate de quinine. | 10 à 12 de sulfate de cinchonine.

Le quinquina rouge pâle donne :

15 à 18 gr. de sulfate de quinine. | 5 à 6 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina gris fin de Loxa donne :

2 gr. de sulfate de quinine. | 10 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina gris fin Condaminea, de Lima, donne :

8 gr. de sulfate de quinine. | 6 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina jaune de Goyaquil donne :

3 à 4 gr. de sulfate de quinine | 30 gr. de sulfate de cinchonine.

NOUVEAUX QUINQUINAS.

QUINQUINAS DE LA NOUVELLE-GRENADE.

Le quinquina calisaya de Santa-Fé donne :

30 à 32 gr. de sulfate de quinine. | 3 à 4 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina jaune orangé roulé donne :

18 gr. de sulfate de quinine. | 4 à 5 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Pitayo donne :

20 à 25 gr. de sulfate de quinine. | 10 à 12 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Carthagène ligneux donne :

20 gr. de sulfate de quinine.

Le quinquina jaune orangé de Mutis donne :

15 à 16 gr. de sulfate de quinine. | 8 à 10 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina rouge de Mutis donne :

12 à 14 gr. de sulfate de quinine. | 6 à 7 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina jaune de Mutis donne :

12 à 14 gr. de sulfate de quinine. | 5 à 6 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Carthagène rosé donne :

18 gr. de sulfate de quinine. | 4 gr. de sulfate de cinchonine.

Le quinquina Maracaïbo donne :

2 à 4 gr. de sulfate de quinine. | 10 à 12 gr. de sulfate de cinchonine.

Il existe des quinquinas de basse qualité dans le Pérou, dans l'Équateur et dans la Nouvelle-Grenade, qui donnent de 20 à 60 centigrammes de quinine par kilogramme d'écorces. Parmi eux se trouvent des anciens quinquinas : tels sont le quinquina blanc, qui donne 6 centigrammes de sulfate de quinine et 12 centigrammes de sulfate de cinchonine par kilogramme; les quinquinas jaune et brun de Cusco; le quinquina gris violet de Quito.

Enfin, il est des écorces de faux quinquinas qui ne contiennent point d'alcaloïdes, mais qui heureusement sont peu nombreuses.

On peut déduire de ce tableau très intéressant les conséquences suivantes :

1° Que dans presque tous les quinquinas, on trouve de la quinine et de la cinchonine, ce qui donne lieu de penser que ces deux alcaloïdes ne sont probablement que les modifications d'un même composé organique dont la cinchonine serait le degré imparfait et la quinine le degré parfait;

2° Que parmi les anciens quinquinas, le quinquina gris de Loxa, celui qui a été le premier connu, qui a été seul usité en médecine pendant plus de cent cinquante ans, et qui a servi à constater la vertu fébrifuge des écorces de cinchona, ne contient presque que de la cinchonine;

3° Que dans tous les anciens quinquinas du Pérou (actuellement de la Bolivie, du Pérou et de l'Équateur), à l'exception du calisaya, il se trouve plus de cinchonine que de quinine, et que ce sont les quinquinas qui, dans les temps où l'on donnait cette écorce en nature, étaient les plus estimés comme fébrifuges;

4° Que parmi les nouveaux quinquinas, le plus grand nombre contient autant de quinine que les anciens, et que, par conséquent, on est heureusement délivré de la crainte de voir le quinine manquer;

5° Enfin que les proportions d'alcaloïdes contenues dans les écorces sont très variables, puisqu'elles oscillent de 20 centigrammes à 36 grammes par kilogramme d'écorce sèche, et que conséquemment les préparations de quinquina, telles que les extraits, vins, sirops, décoctions, etc., n'offrent aucune garantie de constance dans leur composition, puisqu'on ne peut savoir avec quelles écorces elles ont été faites.

PARTIE CHIMIQUE.

Les premiers essais sur les écorces du Pérou, qui soient dignes de quelque attention, furent faits en 1779 par Buquet et Cornette, ces deux chimistes reconnurent dans le quinquina l'existence d'un sel essentiel, celle d'une matière résineuse, et celle d'une matière dite terreuse. Ce n'était là

qu'un essai de décomposition propre à satisfaire la curiosité scientifique, mais sans aucune portée sur la nature du principe actif de l'écorce.

Quelques années après, en 1790, Fourcroy continua le même système d'analyse, et démontra d'une manière plus exacte que ne l'avaient fait ses prédécesseurs, la présence d'un principe résiniforme; de plus, il constata l'existence d'une matière colorante particulière qui, depuis, a été appelée le *rouge cinchonique*. Ces travaux n'étaient pas un grand progrès pour la science, et il n'en jaillissait aucune lumière pour la thérapeutique.

Ce fut Westring, médecin suédois, qui, en 1800, songea le premier à chercher le principe actif qu'il devinait devoir exister dans les quinquinas, et il crut l'avoir trouvé dans la matière tannante de cette écorce, qu'il appelait *vis coriaria*. C'était une erreur, mais cette erreur mettait les chimistes dans la bonne voie et devait les conduire à la vérité. En effet, à dater de ce moment, tous leurs efforts se sont portés vers la découverte de ce principe actif.

En 1802, un économiste et capitaliste distingué, qui avait été le collaborateur de Lavoisier, Armand Séguin, prêt à se livrer au commerce en grand des quinquinas, eut besoin d'étudier les moyens de distinguer les bonnes écorces des mauvaises. On savait déjà que les décoctions de certains quinquinas précipitaient par le tannin, que celles de certains autres précipitaient par la gélatine, et que celles d'autres, enfin, précipitaient par le sulfate de fer. Il soumit donc plus de six cents échantillons d'écorces de quinquinas à l'action successive de ces trois agents. Il trouva par ce procédé que les bons quinquinas, ceux qui jouissaient du plus grand crédit en médecine, précipitaient par le tannin, tandis que les mauvais ne précipitaient pas par cette substance, quoiqu'ils fournissent des précipités plus ou moins abondants, soit avec la gélatine, soit avec le sulfate de fer.

Il crut pouvoir déduire de ces recherches : 1° Que le principe fébrifuge était précipité par le tannin, fait que l'expé-

rience subséquente a démontré être exact, et qui était un premier pas fait vers la découverte des alcaloïdes, lesquels, ainsi qu'on le sait, sont séparés de leurs combinaisons et précipités à l'état insoluble par le tannin; 2° qu'il existait dans les quinquinas une matière tannante analogue à celle du chêne, qui précipitait par la gélatine et par le sulfate de fer, laquelle n'était pas fébrifuge.

Séguin avait donc eu sous la main les alcaloïdes du quinquina; mais, au lieu de chercher à les dégager de la combinaison dans laquelle ils étaient entrés, ce qui paraissait l'idée la plus simple, il se laissa séduire par des raisons d'économiste. La guerre continentale qui existait alors rendait le quinquina fort cher et fort rare; son esprit se porta donc vers les moyens de suppléer à cette pénurie de l'écorce, et ce fut alors qu'ayant trouvé que la gélatine donnait avec le tannin et la noix de galle les mêmes précipités que les bons quinquinas, tandis qu'elle n'en donnait pas, comme le faisaient les mauvais, avec le sulfate de fer, il proposa la gélatine comme fébrifuge et voulut essayer à remplacer l'écorce du Pérou par cette substance.

Malgré cette déviation de Séguin, les esprits étaient toujours préoccupés de la recherche et de l'isolement du principe fébrifuge des quinquinas. Deschamps jeune, pharmacien de Lyon, crut, en 1800, avoir atteint ce but, dans la découverte d'une substance cristalline qu'il décora du nom de *sel essentiel fébrifuge*.

Vers 1803, Vauquelin se mit à son tour à l'étude des quinquinas. Son bon sens lui avait fait voir tout d'abord, que le prétendu sel essentiel, qui ne se trouvait qu'en très minime quantité dans les écorces du quinquina, ne pouvait pas en recéler la vertu principale; et l'examen chimique lui montra que ce n'était rien autre chose que la combinaison avec la chaux d'un acide propre au quinquina, acide auquel il donna le nom d'*acide kinique*; que, par conséquent, ce sel était un simple kinate de chaux qui ne jouissait d'aucune propriété médicamenteuse.

Découragé par ce résultat, Vauquelin, auquel la chimie organique doit tant de si belles analyses, renonça à la poursuite du principe fébrifuge, et il se borna à rechercher, avec plus de soin encore que ne l'avait fait Séguin, les caractères des bons quinquinas. Néanmoins il fixa particulièrement son attention et attira celle des autres chimistes sur la matière résinoïde qui ne se trouvait que dans les bons quinquinas, et dans laquelle résidaient probablement, selon lui, leurs propriétés fébrifuges; mais il s'en tint là, et la découverte des alcaloïdes était encore une fois manquée.

Reuss, chimiste russe, fit, en 1815, un pas de plus, et donna la première analyse passable des quinquinas; cette analyse mit en évidence :

1° L'amer cinchonique (les alcaloïdes); 2° le rouge cinchonique (déjà entrevu par Fourcroy); 3° le cinchonate de chaux (kinate de Vauquelin); 4° le tannin (reconnu par Séguin); 5° le muqueux; 6° le ligneux.

Il est facile de voir qu'on était fort près de la vérité, aussi n'en devait-on pas rester là.

Un médecin d'Edimbourg, Duncan, réfléchissant sur la constance et sur la régularité des précipités fournis par les bons quinquinas, posa en fait ce qui n'était encore qu'une chose douteuse, à savoir, qu'il existait bien réellement une substance dans laquelle résidait le principe fébrifuge, mais il s'en tint à la démonstration philosophique de son assertion.

En 1816, Gomez, médecin de la marine en Portugal, fut celui qui le premier isola d'une manière non douteuse le principe fébrifuge qui venait d'être deviné par Duncan; seulement comme il ne le purifia pas, il se méprit sur la nature chimique, et il crut que c'était une matière résinoïde qui cristallisait comme le camphre : il le nomma le *cinchonin*.

Laubert, qui vint quelque temps après, et auquel on doit un très bon article sur le QUINQUINA, dans le *Dictionnaire des sciences médicales*, Laubert reprit le cinchonin de Gomez, il le purifia, le rapprocha, plus que ne l'avait fait Gomez,

de la forme cristalline; mais, arrivé à ce point, il se rebuta et finit par croire qu'il n'y avait pas de matière spéciale dans laquelle résidât la vertu fébrifuge.

Les choses en étaient là, et peut-être cette matière eût-elle été pour longtemps encore abandonnée par les chimistes, lorsqu'en 1820 Pelletier et Caventou se mirent à l'étude du quinquina. La morphine avait été découverte par Sertuerner; eux-mêmes venaient de trouver la strychnine et la brucine. Ils ne doutèrent pas qu'il ne dût y avoir, dans les quinquinas, un alcali végétal analogue à ceux qui venaient d'être reconnus.

Ce fut alors qu'ils constatèrent que le principe fébrifuge tenait à la présence de deux alcaloïdes existant séparément ou collectivement dans les diverses écorces de quinquinas, et se trouvant en combinaison avec diverses substances. Ces deux alcaloïdes étaient : la *quinine* et la *cinchonine*.

Quelques années plus tard, MM. Henry et Plisson montrèrent que ces alcaloïdes étaient en partie combinées dans les écorces avec le *rouge cinchonique*.

Puis M. Sertuerner trouva la *quinoïdine* dans les eaux mères du sulfate de quinine.

Vint ensuite M. Henry qui reconnut l'existence de la *quinidine*, alcaloïde isomère avec la quinine, de laquelle elle semble ne différer que par quelques atomes des éléments de l'eau.

Enfin, en dernier lieu, en 1852, M. Pasteur fit connaître la véritable *quinidine* et la *cinchonidine*, isomères aux alcaloïdes primitifs; puis la *quinicine* et la *cinchonicine*, qui ne sont que des modifications opérées dans ces derniers alcaloïdes par la chaleur.

Les écorces de quinquinas comprennent donc dans leur composition, d'après les analyses dues principalement à MM. Pelletier et Caventou :

1° Du kinate de quinine en petite quantité;
2° Du kinate de cinchonine en petite quantité;
3° Du kinate de chaux en petite quantité;
4° Du rouge cinchonique soluble, sorte de tannin.

5° Du rouge cinchonique insoluble, combinés l'un et l'autre avec la majeure partie de la somme des alcaloïdes;
6° Une matière colorante jaune;
7° Une matière grasse verte;
8° De l'amidon;
9° De la gomme;
10° Du ligneux;
11° De la quinidine;
12° De la cinchonidine.

Ces matériaux sont en proportions diverses, suivant l'espèce de quinquina. Ainsi le quinquina gris contient seulement de la cinchonine et beaucoup de tannin. Le quinquina calisaya, beaucoup de quinine, peu de cinchonine et beaucoup de matière jaune. Le quinquina rouge, la quinine et la cinchonine en parties presque égales, et beaucoup de rouges cinchoniques. Les quinquinas de la Nouvelle-Grenade renferment principalement et presque exclusivement la quinidine et la cinchonidine. Enfin, le quinquina blanc de Jaen contient la cinchovatine, et le quinquina d'Arica, l'aricine.

La *quinine* ($C^{38}H^{24}Az^2O^4$) est une substance blanche, inodore, amère, très fusible; peu soluble dans l'eau bouillante, moins soluble encore dans l'eau froide; très soluble dans l'alcool chaud et dans l'éther, moins soluble à froid dans ces deux liquides.

Lorsqu'elle est hydratée (cristallisée), elle contient 14 pour 100 d'eau; elle dévie le rayon polarisé fortement à gauche.

Les sels de quinine sont solubles à des degrés différents dans l'eau, l'alcool et l'éther. Ils sont décomposés par les alcalis minéraux qui en précipitent la quinine. Ils sont, en outre, précipités par la noix de galle, par le tannin et par l'iodure de potassium.

La *cinchonine* ($C^{40}H^{24}Az^2O^2$) est une substance blanche, inodore, amère, peu fusible; soluble dans 2500 fois son poids d'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante; moins soluble que la quinine dans l'alcool, à peine soluble dans l'éther; elle dévie fortement à droite le rayon polarisé.

Les sels de cinchonine se comportent à peu près comme ceux de la quinine, excepté que ces derniers ne précipitent pas par l'acide tartrique, tandis que les premiers précipitent.

La *quinoïdine* est un composé mal connu et dont les propriétés sont mal déterminées. Il résulte de l'altération des alcalis du quinquina par le fait de l'exposition au soleil, soit de ces alcalis, soit des écorces de quinquina; alors ces substances s'altèrent et se transforment en matières résineuses et colorantes qui forment la majeure partie de la quinoïdine du commerce.

On avait compris, sous le nom de *quinidine*, deux substances différentes : l'une trouvée par M. Henry et Delondre, et l'autre, qui n'était pas la même, avait été reconnue par les Allemands.

M. Pasteur, après avoir étudié ces substances, a reconnu et prouvé leur différence, et il les a distinguées.

L'une, la *quinidine*, est isomère de la quinine, hydratée, efflorescente, possédant le caractère de la coloration verte par addition successive du chlore et de l'ammoniaque, déviant à droite le plan de polarisation, et formant des sels qui se comportent comme ceux de la quinine.

L'autre, la *cinchonidine*, isomère de la cinchonine, anhydre, par conséquent non efflorescente, n'ayant pas le caractère de la coloration en vert, déviant à gauche le plan de polarisation, et formant des sels qui se comportent comme ceux de la cinchonine.

M. Pasteur a trouvé, de plus, qu'en chauffant les sels de quinine et ceux de cinchonine, il se développait une substance particulière pour chacun des alcaloïdes. Il a appelé *quinicine* le produit des sels de quinine, lequel est isomère à la quinine ; et *cinchonicine* le produit des sels de cinchonine, lequel est également isomère à la cinchonine. Ces deux substances ayant à peu près toutes les propriétés des radicaux desquels elles sont dérivées.

L'*aricine* ($C^{46}H^{24}Az^{2}O^{6}$) est une substance blanche, inodore, soluble dans l'eau acidulée, très soluble dans

l'éther, ne précipitant pas par l'iodure de potassium.

Le *rouge cinchonique soluble* est un mélange de tannin pur, d'acide quino-tannique et de tannin altéré ; il précipite la colle animale et l'émétique.

Le *rouge cinchonique insoluble* a toutes les propriétés du tannin ; il est inodore, insipide, d'une couleur brune rougeâtre, insoluble dans l'eau et dans l'éther, très soluble dans l'alcool et dans les alcalis ; il précipite aussi la gélatine et l'émétique.

L'*acide kinique* se présente en cristaux assez volumineux, transparents, d'une saveur acide et non amère ; il est inodore, inaltérable à l'air sec, fusible et décomposable par la chaleur ; il se volatilise et donne l'acide pyro-kinique ; il est soluble dans deux fois et demie son poids d'eau froide ; il est également soluble dans l'alcool. Il est formé de 46,15 de carbone, de 5,97 d'hydrogène et de 47,88 d'oxygène. Il forme des sels solubles avec les bases. Il est en très petite quantité dans le quinquina. On pense qu'il y en a au plus 3 à 4 grammes pour 500 grammes d'écorces. Un tiers est combiné avec la chaux, et forme un kinate de chaux ; les deux autres tiers sont en combinaison avec les alcaloïdes.

Les autres matériaux du quinquina ne méritent pas un examen particulier.

PARTIE MÉDICALE.

Le quinquina, ce médicament dont les effets thérapeutiques sont si tranchés, qu'ils semblent être au-dessus de toute contestation, n'en a pas moins été l'une des substances médicamenteuses destinées à fournir le plus matière à la controverse.

Lors de son introduction dans la thérapeutique comme moyen de combattre les fièvres intermittentes, alors qu'on ne le donnait qu'à de faibles doses, il a fait naître les discussions les plus vives.

D'un côté, se trouvaient la plupart des médecins des grands hôpitaux de l'Italie et les meilleurs praticiens de l'Espagne, lesquels, étonnés de voir cette substance arrêter comme par enchantement les fièvres qu'on ne guérissait point auparavant, ou qu'on ne guérissait, en quelque sorte, que par hasard, ne savaient comment proclamer assez haut des vertus si remarquables, et devenaient nécessairement les partisans du nouveau remède.

De l'autre côté se voyaient de nombreux contradicteurs. Les uns, protestants enthousiastes (et c'était le plus grand nombre des médecins anglais), ne voulaient pas croire qu'une poudre propagée, disaient-ils, par l'art infernal des jésuites, fût autre chose qu'une préparation diabolique destinée à faire périr les gens du peuple, sous prétexte de les guérir. Il est vrai que Morton prétend tenir de bonne source qu'il entrait un peu d'intérêt dans ce beau zèle contre la poudre des révérends pères (1).

Les autres, classiques opiniâtres, partisans obstinés des doctrines de Galien, croyant aux quatre humeurs comme en Hippocrate, ne pouvaient pas admettre que le quinquina, que l'école avait déclaré sans action sur les humeurs, pût guérir une maladie reconnue humorale par Galien ; et ils prétendaient que, s'il arrêtait les accès de fièvre, cela venait de sa nature, qui tenait du vénéneux et de la malignité.

Tous ces adversaires appuyaient leur opposition sur des raisons théoriques et sur des faits de pratique. Ils prétendaient que le quinquina, substance chaude et sèche, dissipait la partie la plus subtile des humeurs et pétrifiait le reste, de sorte que le sang et les autres liquides se trouvaient cuits et indurés. Selon eux, l'humeur de la fièvre était bien, elle aussi, prise dans cet *infarctus*, mais bientôt elle s'en dégageait, et les malades, minés par la double

(1) « Ne scilicet hac succincta methodo febres obtruncandi, ægrotantium crumenas emulgendi occasio tolleretur. » (Morton, *De morbis universalibus acutis*, cap. 8, p. 122. — 1692.)

action du remède et de cette humeur perfide, mouraient dans la cachexie, dans la phthisie et dans l'hydropisie. On avait même, disaient-ils, vu des morts; et comme par une sorte de vengeance céleste, les événements les plus fâcheux s'étaient, disait-on, passés précisément dans les demeures des personnages qui avaient le plus contribué à la propagation du nouveau remède. Enfin on assurait que ceux qui ne périssaient pas dans l'année, devaient succomber avant la fin de la période septennale.

On peut lire dans les écrits de Chiflet (1) et de Plempius (2), deux grands ennemis des nouveautés, toutes ces belles choses, terminées par la prophétie en termes emphatiques de la mort prochaine du quinquina et de sa malédiction inévitable par les races futures.

Il est très probable que, soit par défaut d'expérience de la part des médecins, soit par la nature même de la maladie, des accès de fièvre avaient reparu après avoir été arrêtés; que des fièvres d'accès, accompagnées de lésions organiques, s'étaient, comme cela a le plus souvent lieu, terminées d'une manière fâcheuse; et qu'enfin il était survenu quelques-uns de ces incidents inévitables, toutes les fois qu'une médication devient l'objet de l'intérêt général.

Badius (3), qui, en fin politique, mit sous la protection de la sainte Trinité et de la Reine des cieux son écrit en faveur de la poudre des pères, eut beau chercher à faire sentir le vide de toutes les objections qu'on opposait à l'usage du quinquina, et présenter un chiffre de plus de douze cents guérisons obtenues à l'aide de ce remède par les médecins les plus recommandables des hôpitaux de l'Italie, les adversaires de l'écorce du Pérou étaient loin de se tenir pour battus. On voyait encore en 1662 l'obstiné Guy Patin écrire à son ami Falconnet : « Le quinquina ne guérit pas la fièvre

(1) *Pulvis febrifugus orbis americani, ventilatio*. Paris, 1653.
(2) *Peruviani corticis defensor repulsus*. Romæ, 1656.
(3) *Cortex peruvianus redivivus, profligator febrium*. Genuæ, 1656.

intermittente, et nous l'avons abandonné. *Jacet ignotus sine nomine pulvis*, » disait-il.

Vingt ans après, en 1692, Morton (1) se crut obligé de faire une réfutation dans toutes les formes, des arguments creux qu'on avait jusqu'alors opposés à ce médicament.

Il faut croire qu'enfin le temps avait fini par user les résistances, puisque, à dater de cette époque, à part quelques réclamations de Bonet, de Baglivi et de Ramazzini, toute opposition paraît avoir cessé, et que malgré les sinistres prédictions des Chiflet et des Plempius, le quinquina est resté l'un des médicaments les plus héroïques et le remède le plus sûr contre les maladies intermittentes.

Mais la controverse n'en devait pas rester là. Quelques années après (car Robert Brady, dans une lettre à Sydenham en 1700, et Ramazzini en 1714, en font mention), quelques années après, dis-je, on reconnut qu'il y avait un bon nombre de maladies autres que les fièvres intermittentes ordinaires dans lesquelles le quinquina pouvait être donné avec beaucoup de succès ; seulement, dans ces cas, les doses faibles n'étant plus suffisantes, il avait fallu recourir à des doses plus fortes que celles qu'on administrait habituellement. Ces maladies étaient : 1° les unes, des affections fébriles d'apparence continue, mais qui cependant participaient du génie des fièvres intermittentes et offraient un grand danger si elles n'étaient pas rapidement arrêtées ; 2° les autres, des états fébriles dans lesquels la forme continue était encore plus prononcée que dans les précédentes, mais où l'on retrouvait encore des rémissions et des exacerbations évidentes; 3° les dernières, des maladies dans lesquelles il n'y avait plus de rémission, mais où l'on rencontrait un surcroît considérable d'activité dans la circulation et dans l'innervation ; 4° enfin on peut joindre à cette énumération certaines affections périodiques du système nerveux.

(1) *De universalibus morbis acutis* : *De cortice peruviano*, p. 127-188. — 1692.

Des observateurs distingués, tels que Morton (1), Torti (2), Wherloff (3), pour les fièvres pernicieuses graves; Lafuente (4), Cassan (5), Pugnet (6), Valentin (7), Lefort (8), Audouard (9), Bally (10), pour la fièvre jaune; Lieutaud (11), Desbois de Rochefort (12), Fordyce (13), Sydenham (14), Murray (15), Lind (16), Véryst (17), Pringle (18), Tralles (19), Rosenstein (20), Vandenbosch (21), Small (22), Cullen (23), Giacomini (24), Bailly (25), pour les fièvres graves; Fothergill (26), Held (27), Saunders (28), Haygarth (29), Tavarès (30),

(1) *De morbis universalibus acutis : De cortice peruviano.* 1692.

(2) *Therapeutice specialis*, 1700.

(3) *Observationes de febribus præcipue intermittentibus.*

(4) Barbier, *Traité de thérapeutique*, t. I, p. 173.

(5) Alibert, *Nouveaux éléments de thérapeutique*, t. I, p. 189.

(6) *Compendium de médecine pratique*, t. I, p. 503.

(7) *Ibidem*, t. V, p. 503.

(8) *Ibidem*, t. V, p. 503.

(9) *Relation de la fièvre jaune de Barcelone*, p. 301.

(10) *Traité de la fièvre jaune d'Amérique.*

(11) *Matière médicale*, t. I, p. 112.

(12) *Matière médicale*, t. I, p. 154.

(13) *Medical observations and inquiries*, t. I, p. 181.

(14) Murray, p. 159.

(15) *Apparatus medicaminum*, t. I, p. 859 et suiv.

(16) *Ibidem.*

(17) *Ibidem.*

(18) *Diseases of the armies*, p. 16.

(19) Murray, p. 859.

(20) *Ibidem.*

(21) Murray, p. 859.

(22) *Medical observations and inquiries*, t. VI, p. 193.

(23) *Éléments de médecine pratique*, traduct. de 1829, t. I, p. 171.

(24) *Traité de thérapeutique et de matière médicale*, art. QUINQUINA.

(25) *Journal général de médecine.*

(26) *Medical observations and inquiries*, t. VI, p. 1.

(27) *Ephemerides curios. naturæ.*

(28) *Lessons academics.*

(29) *A clinical theatry of the rhumatism acute.*

(30) *Manuel des goutteux.*

Giannini (1), Leroy (2), Audouard (3), pour la goutte et le rhumatisme; MM. Bretonneau (4), Maillot (5), Worms (6), Gassaud (7), Herpin (8), Souriguières (9), Antonini (10), et la plupart des médecins militaires, pour les fièvres paludéennes graves de notre pays et pour celles d'Afrique; MM. Piorry (11), Hermel (12), pour les névralgies, etc., avaient constaté ces faits et avaient donné avec succès, dans ces divers cas, soit le quinquina lui-même à des doses de 16 à 64 grammes et au delà, par jour, soit le sulfate de quinine à des doses de 1 à 3 et 4 grammes. Cette médication, rendue pour ainsi dire nouvelle parce qu'on a beaucoup disserté sur sa valeur dans ces derniers temps, a rencontré, comme sa devancière, une vive opposition.

Dès son origine, en 1714, il s'était élevé à son sujet une vive polémique entre Ramazzini et Torti. Ce dernier venait de découvrir qu'en élevant les doses du quinquina et en les donnant, pour ainsi dire, d'un seul coup, on obtenait des effets non connus jusqu'alors, et qu'on arrêtait comme par enchantement les fièvres intermittentes et rémittentes pernicieuses. Ramazzini, son ancien, qui jusque-là s'était montré chaud partisan du quinquina, en devint aussitôt l'adversaire, fit l'opposition la plus décidée à la méthode de Torti, et après beaucoup d'assez mauvaises raisons, toutes sans exception renouvelées des anciens, il termina son écrit sur

(1) *Traité de la goutte et du rhumatisme*, 1810.

(2) *Manuel des goutteux.*

(3) *Journal de la Société de médecine de Montpellier*, 1818.

(4) *Journal des connaissances médico-chirurgicales*, 1re année, t. I, p. 136.

(5) *Traité des fièvres intermittentes d'Afrique.*

(6) *Journal de médecine militaire*, t. L.

(7) *Ibidem.*

(8) *Ibidem.*

(9) *Journal de médecine militaire*, t. L.

(10) *Ibidem.*

(11) *Traité de médecine pratique*, t. VI, p. 80 et suiv.

(12) *Gazette médicale*, 1846, p. 148-186.

l'abus du quinquina, en disant de cette méthode : « *Illam existimo particulosam, omnino empiricam, et aptam ad miserum ægrum conficiendum.* » L'expérience a prononcé, et sur la découverte de Torti, et sur les scrupules de Ramazzini.

La lutte s'est renouvelée à notre époque : plusieurs médecins recommandables, ayant osé employer le sulfate de quinine à dose élevée contre des maladies convulsives, des névralgies, des fièvres typhoïdes, des fièvres intermittentes graves de l'Afrique et contre le rhumatisme, ont aussi rencontré de l'opposition. Mais, il faut le dire à l'honneur de notre époque, dégagée de l'esprit de secte, de l'esprit de système et de celui de jalousie, la controverse a été honorable et n'a eu pour but que le désir de connaître la vérité; néanmoins, tout en rendant justice à la loyauté de leurs sentiments, il faut convenir que les adversaires de la médication par le quinquina à haute dose ont procédé de la même manière, et suivi le même mode d'argumentation que leurs devanciers.

Ainsi, ils ont eu, comme en 1650 et comme en 1714, leurs arguments théoriques fondés sur l'altération des liquides de l'économie; seulement ils les ont établis en sens inverse. Autrefois, jusques et y compris Ramazzini, on accusait le quinquina de fixer, de solidifier le sang et les humeurs; maintenant on prétend, au contraire, qu'il les liquéfie et qu'il leur fait perdre la propriété de se coaguler. Ne pouvant, pas plus qu'autrefois, nier les effets avantageux obtenus dans les maladies traitées par cette méthode, ils ont, comme on l'avait fait jadis, invoqué l'influence des propriétés délétères, toxiques, et ils ont fini par dire, comme au XVIIe siècle, qu'il n'était pas nécessaire de guérir si vite.

Après les objections théoriques sont venues les objections de pratique; et, comme autrefois, sans la moindre critique des faits, on a mis sur le compte de la médication tous les accidents ordinaires et extraordinaires aux maladies ainsi

traitées, qui étaient survenus après son emploi. De cette manière, on a pu attribuer au quinquina, et surtout à l'un de ses principaux dérivés, au sulfate de quinine, les effets les plus opposés. Ainsi, tout en prétendant qu'il liquéfiait le sang, on a trouvé qu'il donnait naissance aux convulsions, au tétanos, à la pneumonie et à des phlegmasies aiguës des membranes et des parenchymes, maladies dont la condition pathologique est précisément l'élévation du chiffre de la fibrine et des matériaux coagulables du sang (1).

Sans doute que se confiant en des expériences faites par les hommes les plus habiles en ce genre, lesquels avaient proclamé l'innocuité des alcalis du quinquina, et se fondant sur la promptitude avec laquelle s'étaient dissipés les accidents produits par d'énormes doses de ces substances fortuitement prises, on a pu, dès le principe, dépasser les limites que l'observation subséquente a fait connaître, qu'il était prudent de garder ; sans doute aussi que l'emploi mal réglé de cette médication, ou son administration faite dans des circonstances défavorables, ont pu provoquer des accidents : mais tout cela ne prouve rien contre son usage bien entendu et bien ordonné, et cela n'infirme pas plus la médication par les hautes doses, que ne le faisaient des raisonnements semblables, opposés autrefois à l'emploi du quinquina à petites doses.

Enfin, pour compléter le parallèle, il s'est trouvé des esprits moroses qui n'ont point manqué de renouveler les prédictions des Chiflet et des Plempius, et de prêcher à leur tour l'abandon à tout jamais du quinquina à dose élevée. Il y a tout lieu de penser qu'ils n'ont pas eu, plus que leurs devanciers d'il y a deux cents ans, le privilége de la double vue, et que le quinquina à haute dose pourra, longtemps encore, fournir à la thérapeutique des ressources utiles.

S'il a existé de la divergence dans les esprits relative-

(1) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X, p. 730.

ment à l'opportunité de l'emploi du quinquina dans les maladies, il n'en a pas été de même sous le rapport de l'action physiologique de cette substance; l'écorce du Pérou a généralement été considérée comme le type des médicaments toniques. Dans tous les traités de thérapeutique, depuis celui de Lieutaud jusqu'à celui de MM. Trousseau et Pidoux, le quinquina a constamment été présenté comme jouissant au plus haut degré de la propriété d'activer les fonctions et les actions de la vie dans les organes et dans les tissus soumis à son influence. Barthez le proclame le premier des toniques.

Cependant, vers la fin du siècle dernier, quelques circonstances particulières ayant engagé des médecins célèbres de l'Angleterre, Hulmes, Held, Fothergill, Fordyce, Saunders (1), Haygarth (2), à donner le quinquina contre la goutte et contre le rhumatisme aigu, et les ayant obligés à faire usage de doses plus élevées que de coutume, ces observateurs avaient remarqué des effets nouveaux pour eux, qui les disposèrent à reconnaître dans le quinquina des propriétés très différentes de celles qu'on lui connaissait habituellement. En ce même temps parurent des épidémies de variole confluente, de typhus, de fièvre jaune et de peste, maladies dans lesquelles, ainsi qu'on le sait, l'accélération du pouls et l'élévation de la température du corps sont considérablement augmentées, et dans lesquelles cependant le quinquina donné à des doses élevées avait obtenu de remarquables succès. Il fallut bien alors conclure de ces résultats si inattendus, mais bien constatés par A. Monro (3), Broklesby (4), Plenciz (5), Rosenstein (6), Vulpès (7), La-

(1) *Lessons academics.*
(2) *Dictionnaire des sciences médicales*, art. GOUTTE, par Guilbert.
(3) *Medical Essays*, t. V, p. 98.
(4) *Observations*, p. 40.
(5) *Philosophical Transactions*, t. XLIV, part. 2, p. 484.
(6) Murray, *Apparatus medicaminum*, t. I, p. 270.
(7) Mérat et Delens, *Dictionnaire des drogues*, t. V, p. 665.

fuente (1), Cassan (2), etc., que ce médicament n'avait pas, dans ces cas, dû se comporter comme un excitant, mais bien comme un rafraîchissant et comme un calmant. Il existe même un opuscule de Weikert (3), dans lequel l'auteur se propose de prouver la vertu antiphlogistique du quinquina.

Peu d'années après, la doctrine de Rasori (4) sur le contro-stimulisme ayant mis les médecins de l'Italie à même de se servir du quinquina, puis de la quinine à haute dose, comme remède contro-stimulant, ces substances furent administrées d'abord contre les pyrexies, puis contre les phlegmasies elles-mêmes, et l'on vit le professeur Giacomini (5), résumant tous ces travaux, se croire fondé à ranger le quinquina et ses principaux dérivés dans la classe des médicaments qui affaiblissent l'action du cœur ainsi que celle des artères, et à l'appeler un hyposthénisant cardiaco-vasculaire. Dans ces derniers temps, enfin, quelques médecins français avaient émis sur le quinquina, et spécialement sur la quinine, des opinions assez en harmonie avec celles des médecins italiens : ainsi M. Bally (6), ayant employé les sels de quinquina contre les fièvres et contre beaucoup de phlegmasies, les regardait comme des calmants, et M. Delens (7) conseillait le sulfate de quinine contre les convulsions et contre les méningites (8).

Malgré cet ensemble de faits, l'opinion générale n'en était pas sensiblement influencée; le quinquina et les préparations qui en dérivent n'en étaient pas moins, comme auparavant, proclamés les toniques par excellence, et peu de

(1) Hédoin, *Du quinquina dans la fièvre jaune*, thèse de 1806.

(2) Alibert, *Traité de thérapeutique*, t. I, p. 59.

(3) *De virtute antiphlogistica corticis peruviani*. Weikert, thèses de Haller, 1738.

(4) *Traité de thérapeutique et de matière médicale*, art. QUINQUINA.

(5) *Journal général de médecine*, octobre 1829.

(6) *Loc. cit.*, art. QUININE.

(7) Séance de l'Académie de médecine du 4 octobre 1827.

(8) Idem du 19 mars 1833.

personnes eussent songé à contester la validité de cette opinion, lorsque de nouveaux faits publiés par M. Mojon, de Gênes (1), et d'assez nombreuses tentatives provoquées par un mémoire de M. Broca, et faites en divers hôpitaux de Paris par MM. Jadelot, Husson, Martin-Solon, Blache, Kapeler, avec le sulfate de quinine à haute dose, fixèrent de nouveau l'attention sur ce sujet.

Amené moi-même, en 1842, par des circonstances que j'ai indiquées dans un autre travail, à faire usage de cette médication, j'observai à mon tour des effets qui me frappèrent. Les plus remarquables étaient une influence non douteuse sur les douleurs et sur la tuméfaction qui accompagnent le rhumatisme articulaire aigu, une sédation profonde du système nerveux et un abaissement dans l'activité de la circulation générale ainsi que dans l'élévation de la température de la peau. Je ne doutai plus que l'écorce du Pérou et les médicaments principaux qu'on en extrait ne fussent doués de propriétés bien éloignées de celles qu'on est dans l'usage d'attribuer aux substances excitantes. Comme la réalité de ces effets était mise en doute par les hommes les plus recommandables dans la science, je compris qu'ils avaient besoin d'être plus positivement constatés, et qu'ils avaient surtout besoin d'être rattachés à l'étude de l'action physiologique du quinquina administré à hautes doses; je résolus de me livrer à ce travail. Pendant que j'étais occupé de ces recherches, et après la publication de deux mémoires sur l'emploi du sulfate de quinine dans le rhumatisme, parut en 1844, dans les *Archives de médecine*, un écrit de M. Jacquot, médecin militaire, qui avait bien étudié les maladies de l'Afrique, dans lequel le sulfate de quinine était décidément regardé comme un calmant. Enfin, dans ces derniers temps, en 1848, M. Favier soutint à Montpellier une thèse intitulée : *Du sulfate de quinine considéré comme antiphlogistique*.

(1) *Giornale analytico di medicina*, vol. XIII, p. 28. Milan, 1830.

Plan et division de l'ouvrage. — Mon travail se compose de deux sortes de recherches : les unes sont purement expérimentales, elles ont pour but d'étudier sur des animaux sains les effets directs du quinquina à hautes doses; les autres sont des déductions de circonstances pathologiques recueillies sur plus de six cents malades affectés de rhumatismes, de fièvres typhoïdes, de fièvres intermittentes, ou d'autres maladies traitées par le sulfate de quinine à toutes doses.

Cette médication constituant, en quelque sorte, un remède nouveau qu'on emploie maintenant avec succès dans les fièvres pernicieuses des pays chauds, et notamment dans celles d'Afrique, dans les affections cérébrales, dans certaines convulsions, dans la fièvre typhoïde, dans le rhumatisme articulaire, dans les névralgies, etc., les recherches faites à ce sujet auront, je l'espère, une sorte d'à-propos.

Mais là ne se borne pas la portée de cette étude; l'analyse des phénomènes particuliers qui se produisent pendant l'administration de ces hautes doses conduit à la détermination précise de la nature de la puissance du quinquina, et donne ainsi la clef du mode d'action de cette substance dans les maladies contre lesquelles on l'administre le plus généralement à petite dose. Enfin elle présente le seul moyen exact de préciser la valeur des diverses formes médicamenteuses sous lesquelles on donne les préparations de quinquina, et la force d'absorption des diverses surfaces du corps avec lesquelles on les met en contact.

La première partie de ce travail contiendra les recherches sur l'action des divers principes du quinquina, sur les principaux appareils et sur les principaux fluides de l'économie.

La seconde partie comprendra : 1° Tout ce qui a rapport à l'absorption de ces substances et à leur élimination de l'économie; 2° l'examen des différentes circonstances qui peuvent imprimer des modifications à cette double opération; 3° l'étude des diverses influences qui sont sus-

ceptibles d'introduire des changements dans l'action, sur nos organes, de la portion absorbée de ces substances.

Ces deux premières parties compléteront, en quelque sorte, la physiologie de l'histoire médicale du quinquina.

La troisième partie, qui sera la portion thérapeutique de l'ouvrage, traitera de l'emploi du quinquina dans chacune des maladies où ce médicament peut s'administrer, et là seront étudiées la question de sa propriété antipériodique, et celle de l'action du quinquina dans les fièvres graves, dans les affections de l'encéphale, dans les rhumatismes, dans les névroses, dans les maladies avec tendance à la suppuration et dans les phlegmasies, etc.

Enfin, la quatrième partie, qui sera la portion pharmaceutique, contiendra tout ce qui est relatif : 1° à la valeur médicamenteuse de chacun des dérivés et de chacune des diverses préparations de quinquina ; 2° aux doses auxquelles on peut les administrer ; 3° aux formes sous lesquelles on peut les faire pénétrer dans l'économie ; 4° enfin aux surfaces par lesquelles il est possible de les faire absorber.

Je pense pouvoir arriver, avec l'aide de ces recherches, à la connaissance : 1° du mode d'action de la médication par le quinquina ; 2° des cas où elle convient ; 3° des circonstances qui lui sont favorables ; 4° de celles qui la contre-indiquent ; 5° de la manière d'en obtenir les meilleurs effets et d'éviter ses inconvénients ; 6° de la valeur exacte de chacune des formes médicamenteuses sous lesquelles elle peut être administrée ; 7° enfin du degré de leur action, selon chacune des surfaces du corps où l'on est à même de l'appliquer.

PREMIÈRE PARTIE.

ÉTUDE DE L'ACTION DU QUINQUINA SUR LES DIVERS APPAREILS DE L'ÉCONOMIE ANIMALE.

Il existe déjà quelques travaux sur cette matière ; mais comme ils ont tous été entrepris dans des vues particulières, et plutôt dans l'intention de soutenir tel ou tel point de doctrine, que dans le but d'obtenir des notions générales et d'arriver à connaître le *modus agendi* de la médication par le quinquina, ils manquent, ainsi qu'on va le voir, de ce caractère de généralité qui est indispensable même pour l'étude d'un simple médicament.

Ainsi, les premières recherches qui furent faites dans cette voie sont dues à Torti ; elles datent de 1700, et avaient pour but de découvrir l'action directe du quinquina sur le principe fébrile qu'on supposait siéger dans le duodénum. Elles consistaient à mêler des décoctions de quinquina aux liquides tirés de l'estomac ou de l'intestin grêle des fébricitants ; et comme par le fait de réactions chimiques, actuellement très faciles à prévoir, il résultait fréquemment de ce mélange, des dépôts et des précipités, Torti supposait avoir saisi la preuve d'une combinaison du principe fébrifuge avec le ferment fébrile : c'était encore, à cette époque, la manière d'expérimenter en médecine (1). Bien que très défectueux, ce mode de procéder fut cependant suivi par

(1) Torti, *Therapeutice specialis*, 1700.

Freind, en 1775. Cet auteur avait fait une théorie sur l'action des emménagogues, et comme le quinquina était un emménagogue, il fallait prouver que cette substance liquéfiait et artérialisait le sang. Pour cela, du sang veineux était mis en contact avec des décoctions de quinquina, et il constatait que ce sang devenait plus fluide et plus rutilant. La première partie du résultat expérimental est exacte, comme on le verra, mais l'autre partie est une erreur (1). Quelques années plus tard, en 1740, Hales, pensant que la puissance du quinquina résidait principalement dans sa propriété styptique, voulut étudier cette propriété; il fit passer des décoctions de quinquina au travers des artères d'animaux, soit vivants, soit morts, et il observa que non-seulement, dans les deux cas, les vaisseaux se contractaient d'une manière sensible, mais encore qu'ils conservaient cette rétraction jusqu'à ne plus pouvoir reprendre leur premier diamètre. On comprend que de semblables essais, dans lesquels on peut entrevoir le simple effet, ou du tannin, ou même celui du contact d'un corps étranger, n'étaient pas de nature à jeter beaucoup de clarté sur l'action principale de l'écorce du Pérou (2).

Vers la fin du siècle dernier, Pringle et Macbride étudièrent le quinquina sous le point de vue de sa propriété antiseptique. On pensait alors que le quinquina prévenait la gangrène. Ils soumettaient des substances animales putréfiées à l'action des décoctions de cette écorce, et ils constataient que non-seulement ces tissus étaient condensés et durcis, mais encore que la décomposition putride en était retardée.

Irving avait même imaginé un instrument qui était destiné à juger les degrés d'astringence que possèdent les diverses écorces de quinquina. Ces tentatives montrent seulement l'influence de l'action chimique du tannin sur la

(1) Freind, *Emménologie*, traduit par Devaux, 1775.
(2) Hales, *Hémastatique*.

putréfaction, mais elles ne prouvent rien sur la prétendue propriété antigangréneuse, attribuée au quinquina.

Nous arrivons enfin à des recherches plus précises. M. Magendie (1), voulant, lors de la découverte de la quinine, ajouter les résultats de l'expérimentation sur les animaux à ceux de l'observation sur les malades, injecta du sulfate de quinine à des doses assez fortes, mais qu'il n'a pas indiquées, dans la veine jugulaire de plusieurs chiens, et n'ayant rien observé de particulier, il en conclut que cette substance, douée d'une innocuité complète, pouvait être administrée sans inconvénient à des doses fort élevées.

Tout porte à croire que ce célèbre physiologiste n'a pas dépassé des doses de 1 gramme, et qu'il s'est borné à l'examen un peu général des animaux sur lesquels il a expérimenté.

A cette époque, dominaient les doctrines de Broussais, et la quinine, cette partie la plus active d'un médicament alors regardé comme incendiaire, ne pouvait manquer d'être traitée comme un stimulant ; aussi ce fut sous ce point de vue que MM. Duval et Béraudi (2) la considérèrent ; leur mode d'expérimentation consistait à administrer en une seule fois une dose assez forte (1 gramme) d'un des divers sels de quinine, et à noter les effets qui se produisaient quelques heures après ; et comme ils ne remarquèrent que des phénomènes d'excitation, ils en conclurent que tous ces sels étaient des stimulants.

Longtemps après, et pour les besoins des idées régnantes en Italie, le professeur Giacomini (3), de Padoue, fit connaître une série d'expériences qu'il avait instituées dans le but de prouver les propriétés hyposthénisantes du quinquina. Ces expériences consistaient à donner à des lapins du sulfate de quinine à dose assez élevée pour produire des effets toxiques très graves, mais non mortels, puis à leur

(1) *Journal de pharmacie*, t. VII, p. 138.
(2) *Bulletin de médecine* de Férussac, t. XXIV, p. 207.
(3) *Giornale analitico di medicine* d'Omodei, 1840.

administrer tantôt un excitant, comme l'alcool, et tantôt un stupéfiant, comme l'eau distillée de laurier-cerise ; l'un devant détruire les effets du quinquina, l'autre devant, au contraire, les augmenter. Il s'était préalablement assuré qu'aux doses où il devait les administrer, l'alcool et l'eau de laurier-cerise ne tuaient pas ces animaux.

Sur quinze lapins qui prirent en moyenne 13 décigrammes de sulfate de quinine et 1 gramme d'alcool, six se rétablirent, trois périrent, soit promptement, soit après un temps assez long, et six succombèrent à des accidents étrangers à l'action du sulfate de quinine et survenus dans le cours de l'expérience. Sur onze lapins qui prirent, au contraire, 12 décigrammes du même sel en moyenne, et 4 grammes d'eau distillée de laurier-cerise, dix moururent sur-le-champ et un seul se rétablit. Les uns et les autres de ces animaux éprouvaient de l'agitation, de la titubation, quelquefois des mouvements convulsifs passagers, puis une extrême prostration et un affaiblissement graduel. Après la mort, on trouvait les veines de la pie-mère et les grosses veines du thorax et de l'abdomen distendues par un sang noir, les poumons rosés et la membrane muqueuse des voies digestives de couleur normale.

Ces expériences ne furent point accueillies avec une grande faveur en France, tant leur résultat était peu en harmonie avec les idées générales. Guersant père (1), cet esprit si sage et si mesuré, leur objecta que l'alcool et l'eau de laurier-cerise étant des substances toxiques, tout ce qu'on pouvait conclure de ces expériences, était qu'il y avait moins de morts avec l'alcool qu'avec l'eau de laurier-cerise. Toutefois on apprit alors :

1° Que le quinquina, et principalement l'une de ses préparations les plus actives, la quinine, qu'on supposait constamment dépourvue de nocuité, pouvait, lorsque la dose était trop forte, déterminer des accidents toxiques et la mort ;

(1) *Répertoire des sciences médicales*, art. QUINQUINA.

2° Que les troubles les plus apparents observés pendant la vie des animaux saturés de ces substances étaient la titubation, la prostration, l'affaiblissement; accidents qui ne pouvaient, en aucune manière, être l'effet d'une phlegmasie ni d'aucune lésion matérielle des organes, puisqu'ils se développaient à l'instant même de l'expérience, et que, lors de l'autopsie, on ne trouvait pas d'altération organique appréciable;

3° Enfin que les substances stupéfiantes aggravaient ces accidents bien plus que les substances excitantes.

M. Desiderio (1), de Venise, ayant fait aussi sur les lapins une série d'expériences, observa, comme Giacomini, les phénomènes de perturbation du système nerveux; mais il en tira une conclusion toute différente. Frappé des accidents d'irritation qu'il avait observés sur le tube digestif, il prétendit que le sulfate de quinine était un hypersthénisant dont l'alcool et l'opium augmentaient les effets, tandis que l'eau de laurier-cerise, la digitale et les saignées en atténuaient l'action. M. Desiderio n'ayant pas publié ses expériences, il est impossible de juger de leur valeur.

MM. Landri, Balardini, Ludi, Bergnoni, ayant repris à leur tour le même système d'expériences, en revinrent aux opinions de Giacomini.

Dans ces derniers temps, M. le docteur Mèlier (2), trouvant que les propriétés toxiques des sels de quinine n'avaient pas été suffisamment étudiées dans le travail de Giacomini, excité d'ailleurs par l'application qui se faisait alors de ce médicament donné à haute dose dans le traitement de diverses maladies graves, tenta, d'après l'exemple de M. Magendie, quelques expériences sur les chiens : elles consistèrent dans l'introduction par l'œsophage incisé, puis lié, de quantités de sulfate de quinine qui varièrent de 1 à 6 grammes, donnés à des doses fractionnées. Sur les six animaux mis en expérience, cinq périrent dans l'espace de

(1) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, octobre 1829.

(2) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X, p. 727.

vingt à vingt-six heures, avec de la titubation, de la dilatation des pupilles, un affaiblissement graduel et quelquefois des frémissements convulsifs. A l'autopsie, on trouva chez tous, dit M. Mêlier, le sang liquide ou mal coagulé, le sérum sanguinolent et mal séparé du caillot, les poumons *hépatisés* ou plutôt *splénisés*, toutes les membranes muqueuses fortement injectées, et tous les capillaires des parenchymes gorgés de sang.

Ce travail n'ajoutait absolument rien à celui de Giacomini, ni sous le rapport de la symptomatologie, ni sous celui de la puissance toxique du sulfate de quinine ; le seul fait nouveau était la liquéfaction du sang, par laquelle l'auteur prétendait expliquer tous les phénomènes observés après l'administration du sulfate de quinine. Je me bornerai à faire remarquer, pour le moment, que les résultats anatomiques trouvés par M. Mêlier diffèrent notablement de ceux de Giacomini, et qu'ils semblent, eux aussi, avoir été influencés par le point de vue auquel l'auteur s'était placé.

Peu de temps après, et à une époque où les recherches qui vont suivre étaient déjà assez avancées, M. Monneret publia le résultat d'assez nombreux essais qu'il avait faits dans le but de savoir jusqu'où le sulfate de quinine pouvait être porté sur les malades, sans danger pour l'économie, et desquels il résultait que M. Mêlier avait singulièrement exagéré les accidents qui pouvaient naître de ces doses élevées.

Toutes ces données étaient, comme on le voit, fort complexes ; j'ai pensé qu'on pouvait les simplifier en cherchant à étudier isolément les effets produits sur chaque organe en particulier. Je me suis donc proposé de rechercher, à l'aide de l'expérimentation directe sur les animaux et de l'observation sur les malades, l'action du quinquina à haute dose et de ses composants : 1° Sur les organes de la circulation ; 2° sur le système nerveux ; 3° sur les organes de la respiration ; 4° sur ceux de la digestion ; 5° sur l'appareil urinaire ; 6° sur les organes de la génération ; 7° sur la

peau et sur les tissus cellulaires; 8° sur l'ensemble de l'économie.

J'étudierai donc dans cet ordre, et isolément, chacune des substances qui entrent dans la composition des écorces de quinquina.

ACTION SUR LA CIRCULATION.

Le quinquina, on le sait, a toujours été regardé comme jouissant de la propriété d'imprimer de l'énergie aux mouvements du cœur, d'augmenter la force du pouls en même temps que sa fréquence, et de rendre le sang plus plastique.

Cette manière de voir n'est exacte que quand on donne le quinquina en nature, ou bien quand on administre ses alcaloïdes à des doses peu élevées. Dans ces cas, les phénomènes physiologiques appréciables à la simple observation suffisent pour constater ce fait.

Mais, si au lieu de doses faibles, on administre des doses élevées, et surtout si l'on administre ses alcaloïdes, les choses changent beaucoup, et quand on observe avec attention ce qui se passe, on voit s'opérer, dans la circulation, trois modifications principales : la première portant sur la fréquence du pouls, la seconde s'exerçant sur sa force, et la troisième se passant sur le sang lui-même.

Comme il est nécessaire de déterminer quelle part chacun des matériaux qui entrent dans la composition des quinquinas prend dans ces modifications, chacun d'entre eux doit être étudié séparément.

Je commence par l'examen des effets de la quinine.

DE LA QUININE.

Lorsque cet alcaloïde ou les sels qu'il forme avec les acides sont introduits à dose suffisante dans l'économie animale, on voit habituellement se produire les trois modifications qui viennent d'être énoncées.

Modifications dans le nombre des battements du pouls.

Rien ne semble plus facile que de constater, si, après l'usage d'une substance quelconque, le pouls est accéléré, ou s'il est ralenti ; il semble qu'il n'y ait là qu'un fait à constater, lequel devrait être saisi par tous de la même manière.

Les choses ne se passent pourtant pas ainsi, la digitale en est un exemple ; cette substance, dont la puissance de ralentir ces battements de pouls est devenue un fait vulgaire, n'en a pas moins été regardée par ses premiers expérimentateurs comme un excitant de la circulation, et ces expérimentateurs étaient des gens habiles, qui avaient administré la digitale des milliers de fois. C'étaient Sanders, Hutchinson, etc., praticiens distingués, qui avaient le plus contribué à répandre son usage.

La même chose est arrivée pour les alcaloïdes du quinquina. Ils ont de prime abord été considérés comme des excitants, et ce n'a été qu'assez tard que leur propriété de ralentir le pouls a été reconnue ; encore ne l'a-t-elle pas été par tous les médecins.

Cette dissidence s'explique par la manière suivant laquelle les choses ont été vues. Les uns ont tenu compte de l'effet produit peu de temps après la prise du médicament, sans s'occuper de ses effets consécutifs. Les autres administraient de fortes quantités de l'un des alcaloïdes à la fois et en une seule prise. Des troisièmes donnaient ces fortes quantités plusieurs fois de suite, jusqu'à provoquer l'excitation et la phlegmasie du tube digestif ou de l'encéphale. Des derniers, enfin, les prescrivaient dans des cas où il y avait incompatibilité entre elles et l'état phlegmasique du malade. Ces observateurs ont pu rencontrer l'accélération du pouls.

Mais ce n'était voir qu'un côté de la question ; il fallait, pour avoir des données complètes sur ce sujet, observer les effets des alcaloïdes portés graduellement et lentement à des doses élevées et soutenues, puis suivre

ces effets pendant un certain temps après l'ingestion.

C'est ce qui a été fait par un assez bon nombre de médecins, et ceux-là ont constaté le ralentissement du pouls.

Comme ce ralentissement est un point capital dans l'action du quinquina, et comme il est en opposition avec les idées généralement admises, il est nécessaire de rapporter avec quelques détails les preuves de sa réalité.

L'action du sulfate de quinine, qu'on peut prendre comme le type des préparations de la quinine, sur la circulation, a été observée chez l'homme sain et chez l'homme malade.

Je commence par ce qui a trait à l'homme sain.

Le professeur Giacomini (1), expérimentant sur lui-même pendant quarante-sept jours, et ayant pris chaque fois, de neuf heures du soir à deux heures du matin, pendant qu'il était couché, une dose de sulfate de quinine qui varia de 3 à 4 grammes, a constamment observé le ralentissement de son pouls dans une proportion de 4, 6 et souvent 12 pulsations par minute ; l'effet sur la circulation commençait à se manifester une demi-heure après la prise du médicament, et se montrait ordinairement proportionnel à la quantité qui en avait été ingérée. Cinq fois seulement il eut, en raison de quelques circonstances particulières, une augmentation dans la fréquence du pouls. Ces expériences, qui furent répétées par le professeur Reviglio, de Turin (2), ont été réitérées plusieurs fois en Italie avec un résultat si constant, qu'elles ne peuvent laisser aucun doute.

Guersant père (3) assure qu'il a vu nombre de fois, sur des sujets sains ou malades, le pouls baisser de 8 à 10 pulsations par minute, une demi-heure après l'ingestion de 1 à 2 grammes de sulfate de quinine, et qu'il a constaté sur lui-même cet abaissement, produit dans les mêmes circonstances.

(1) *Traité expérimental de matière médicale*, traduit par Rognetta, t. I, p. 133.

(2) *Osservation teor.-pratic. sull' virt. antiflogistic. della China*. Turin, 1838.

(3) *Répertoire des sciences médicales*, art. QUINQUINA.

M. le docteur Favier (1), dans une thèse fort remarquable, a rapporté les effets qu'il avait éprouvés à la suite de l'administration du sulfate de quinine, à laquelle il s'était soumis lui-même, quoique bien portant, pendant dix jours, durant lesquels il prit une quantité de 18 grammes de sulfate de quinine.

A 8 décigrammes par jour, le pouls, qui auparavant était normal, était, au bout de peu de jours, tombé à 57 pulsations par minute, puis à 50.

A 32 décigrammes par jour, son pouls était devenu presque insensible et donnait de 40 à 45 pulsations par minute.

Enfin, dans les cas qui seront indiqués plus loin, et dans lesquels le sulfate de quinine, pris fortuitement par des personnes saines, a agi comme un toxique, le ralentissement du pouls est allé jusqu'à la disparition complète des battements des artères radiales.

Si l'on passe aux effets observés chez les malades, on trouve quelques faits contradictoires ; mais on remarquera qu'ils sont en petit nombre.

Je commence par rapporter ceux dans lesquels on n'a point observé le ralentissement du pouls.

Duval et Béraudi (2), qui les premiers expérimentèrent l'action du sulfate de quinine, disent avoir observé qu'une heure après la prise du médicament, le pouls s'était élevé de 75 pulsations à 95, et qu'au bout de deux heures, il était arrivé à 105 pulsations, pour revenir ensuite à son chiffre normal. Je ferai remarquer que ces auteurs n'ont réellement point employé le sulfate de quinine à haute dose, dans le sens où l'on doit l'entendre, puisqu'ils n'en donnaient que 1 gramme pendant une seule journée et en une seule prise ; par conséquent, l'élévation du pouls qu'ils ont observée ne prouve rien relativement au sulfate de quinine graduellement administré, et doit être rapportée tout

(1) Favier, thèse de Montpellier, année 1848 : *Sulfate de quinine antiphlogistique.*

(2) *Bulletin de médecine* de Férussac, t. XXIV, p. 207.

simplement à l'introduction très brusque dans l'économie d'une matière qui lui est étrangère.

M. le professeur Piorry (1), qui a si fréquemment administré le sulfate de quinine à la dose de 2 à 4 grammes contre les fièvres intermittentes ou contre les affections périodiques, déclare n'avoir point observé d'accélération du pouls, mais en même temps il assure n'avoir point remarqué de ralentissement dans ses battements.

M. le docteur Monneret (2), après avoir traité une série de vingt-cinq malades qui prenaient aussi de 2 à 4 grammes de sulfate de quinine en vingt-quatre heures pour des rhumatismes et pour des maladies fébriles, reconnaît, à la vérité, qu'il a trouvé chez plusieurs de ces malades une diminution de la fréquence du pouls ; mais comme cette diminution coïncidait avec la diminution du rhumatisme ou de la maladie fébrile, il aime mieux attribuer les ralentissements du pouls à cette amélioration, plutôt qu'à l'action directe du sulfate de quinine sur le cœur, attendu qu'il croit avoir remarqué que toutes les fois que le rhumatisme ou la maladie fébrile n'avait pas diminué, le pouls ne s'était pas ralenti.

Évidemment M. Monneret a tiré ses conclusions d'un trop petit nombre de faits, pour que son opinion ait quelque valeur. Je prouverai plus loin que les remarques qu'il a cru avoir faites ne sont point aussi générales qu'il le pense.

Ce sont là les seuls travaux dans lesquels l'influence des sels de quinine sur la circulation n'ait point été reconnue comme produisant une action dépressive. Je ne puis les laisser passer sans faire observer : 1° Que les premiers des observateurs que je viens de citer, expérimentant sous l'influence des idées dominantes en 1824, sont les seuls qui aient observé l'accélération du pouls ;

2° Que le second, dégagé des idées théoriques de ses de-

(1) *Traité de médecine pratique*, t. VI, p. 167.
(2) *Mémoire sur le sulfate de quinine à haute dose*, 27 juin 1843.

vanciers, expérimentant sur une plus grande échelle et avec plus de suite, n'a plus observé d'accélération de pouls ;

3° Qu'enfin le troisième, dont le champ d'observation a été fort limité, a bien réellement observé le ralentissement du pouls, mais qu'il l'explique par autre chose que par l'effet direct de la médication.

Ainsi, il n'existe pas le moindre accord entre ces travaux.

On va voir une bien plus grande concordance entre les médecins qui ont admis l'influence sédative des sels de quinine sur la circulation.

MM. Bailly et Banquier (1), qui ont donné le sulfate de quinine à des doses de 1 à 2 grammes par jour et d'une manière continue, à plus de six cents malades, ont observé que les battements du pouls avaient pu être ramenés du chiffre élevé où ils étaient montés, à celui de 60, 50, et même de 48 pulsations par minute.

Silvy a observé que, sur soixante-cinq malades auxquels on avait donné le sulfate de quinine à la dose de 2 grammes, le pouls baissait le lendemain de cette administration, de 6 à 20 pulsations par minute, et que, dans aucun des cas, il ne s'était élevé (2).

Lembert (3), dans ses recherches sur la méthode endermique, avait fait la même observation ; car il dit, en parlant des effets locaux du sulfate de quinine : « La circulation capillaire s'anime sans que le pouls augmente de fréquence, car il descend même au-dessous du type physiologique. »

Baudelocque (4) avait constaté ce ralentissement à l'hôpital des Enfants, dont il était médecin. Il avait vu en quelques jours le pouls tomber de 120 pulsations à 48 chez deux enfants qui, pour des rhumatismes, prenaient de 1 à 2 grammes de sulfate de quinine par jour.

(1) *Journal général de médecine*, octobre 1829, p. 7.

(2) *Journal de médecine*, août 1828.

(3) *Essai sur la méthode endermique*, p. 97.

(4) Communication verbale.

M. Dupré, de Montpellier (1), qui a fait usage du sulfate de quinine dans le traitement des rhumatismes articulaires, a fait la même remarque.

M. Jacquot (2), auteur d'un article fort original sur le quinquina et sur la quinine, dont il a si habilement analysé les effets, reconnaît que ces substances amènent la chute du pouls.

MM. Rilliet et Barthez (3) rapportent qu'à la clinique de M. Jadelot, sur des enfants atteints de fièvre typhoïde, chez lesquels le sulfate de quinine avait été donné à des doses de 6 à 8 décigrammes par jour, le pouls avait baissé en quelques jours, de 8 pulsations par minute, au minimum, et de 50 au maximum.

M. Pereira (4), élève interne de M. Kapeler, a reconnu ce ralentissement d'une manière presque constante chez les typhoïques de l'hôpital Saint-Antoine, auxquels on avait donné 4 grammes de sulfate de quinine par jour.

M. de Saint-Laurent (5), élève interne du service de M. Husson, bien que peu favorable à l'emploi du sulfate de quinine, n'en reconnaît pas moins qu'il a pu constater le ralentissement du pouls chez plusieurs malades placés dans les mêmes circonstances que les précédents.

M. Legroux (6), dans un travail récent, a fait des observations semblables sur un assez grand nombre de cas de rhumatismes aigus, traités par le sulfate de quinine à dose de 1 à 2 grammes par jour; il a vu le pouls baisser habituellement de 8 à 10 pulsations par jour. Neuf fois sur 24 malades, le pouls est descendu au-dessous de son chiffre normal, et une fois il a été réduit à 36 pulsations par minute.

M. le docteur Guérard a reconnu les mêmes effets à l'hôpital Saint-Antoine et à l'Hôtel-Dieu.

(1) *Annales de la Société de médecine de Montpellier.*
(2) *Archives de médecine*, 1845, t. VI, p. 76.
(3) *Archives de médecine*, juin 1831, t. II, p. 192.
(4) *Emploi du sulfate de quinine à haute dose*, thèse de 1842, n° 20.
(5) *Archives de médecine*, septembre 1842, t. XV, p. 3.
(6) *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, cahier d'avril 1843.

M. le docteur Vinet (1), auteur d'une thèse fort intéressante sur le traitement du rhumatisme articulaire aigu, par le sulfate de quinine à haute dose, rapporte seize observations de rhumatismes articulaires aigus, traités par MM. Fouquier, Louis, et par moi, dans lesquelles le pouls diminua, dit-il, de 10 à 12 pulsations, à la suite de chacune des premières doses, et descendit souvent au-dessous du type normal dans l'espace de quelques jours, pour aller une fois au chiffre de 40 pulsations.

M. le docteur France (2), qui a donné jusqu'à 3 ou 4 grammes de sulfate de quinine par jour, dans des maladies inflammatoires, assure positivement qu'il réduit le nombre des pulsations artérielles.

M. Boucher de Ville-Jossy (3), qui a suivi à l'hôpital Saint-Antoine vingt-trois malades atteints de fièvre typhoïde, traitées par le sulfate de quinine à haute dose, assure également avoir vu le pouls se ralentir dans la majorité de ces cas, et il rapporte que le ralentissement était encore sensible deux jours après la cessation de la médication.

A ces citations j'ajouterai les faits qui me sont particuliers, et qui, à mon avis, sont tellement nombreux et tellement concluants, qu'ils me semblent mettre la question hors de doute.

Sur plus de trois cents malades affectés, soit de rhumatismes articulaires aigus ou chroniques, soit de fièvre typhoïde, maladies dans lesquelles le pouls prend en général une très grande fréquence, et où par conséquent l'effet sur la circulation peut être observé avec le plus de facilité, j'ai administré le sulfate de quinine à haute dose comme traitement principal. Ce sel était pris chaque jour à des doses qui ont varié entre 1 et 4 grammes en vingt-quatre heures; il était dissous à l'aide d'une petite quantité d'acide sulfu-

(1) Thèse de 1847, soutenue le 24 juillet 1846.

(2) *Journ. de la Soc. de méd. pratique de Montpellier*, mars 1844.

(3) Thèse de 1846 : *Sur l'emploi du sulfate de quinine dans la fièvre typhoïde.*

rique dans une potion de 120 grammes, de laquelle on faisait prendre une cuillerée toutes les heures. Chez tous les malades, le pouls était compté, soit à la montre ordinaire, soit le plus souvent au chronomètre, et le chiffre était noté chaque jour, à l'heure de la visite, sur la feuille d'observation, au lit même des malades.

Effet sur le pouls des sujets atteints de rhumatisme chronique.

Je n'ai guère traité par le sulfate de quinine qu'une trentaine de malades atteints de cette affection ; et comme dans cette maladie le pouls s'accélère ordinairement assez peu, je n'ai pas tenu compte de ses modifications chez tous ces malades ; chez quelques-uns, j'ai pu constater qu'il ne s'en était produit aucune, mais sur dix-neuf rhumatisants j'ai trouvé des effets très prononcés. Ainsi j'ai vu :

1° Que sur six d'entre eux qui avaient le pouls à 60 pulsations par minute avant le traitement, un qui avait pris 5 grammes de sulfate de quinine en vingt-quatre heures, eut le lendemain le pouls à 50 : deux, qui en avaient moins pris, eurent le pouls à 55 ; un, qui avait pris 3 grammes, l'eut un peu au-dessous de 60, et deux n'offraient aucun changement.

2° Que sur sept, qui, avant le traitement, avaient le pouls de 70 à 80, un l'eut les jours suivants à 72 ; deux l'eurent à 70 ; deux à 68 et deux à 62 et à 60.

3° Que sur quatre, dont le pouls allait de 80 à 90, après quelques jours de traitement, un l'eut à 80 ; le second l'eut à 64 ; les deux autres l'eurent plus fréquent qu'avant la médication.

4° Enfin, que sur deux qui avaient le pouls à 110 et à 115, il descendit à 96 et à 90 pulsations à la minute.

Les premiers chiffres répondent directement à l'argumentation de M. Monneret. En effet, si le pouls s'est ralenti chez plusieurs malades qui l'avaient à 60 pulsations par minute avant le traitement, ce ne fut point parce que le rhu-

matisme l'avait élevé au-dessus de son type normal; à moins de supposer que chez eux le type normal était de 50 à 55 pulsations, supposition qui est inadmissible. Il faut donc reconnaître qu'il y eut, chez eux, par l'effet direct de la médication, un abaissement du pouls, qui, préalablement, était à l'état normal.

Effet sur le pouls des sujets atteints de rhumatisme articulaire aigu.

Le chiffre des cas de rhumatisme articulaire aigu, traités par le sulfate de quinine, étant bien plus élevé que celui des cas de rhumatisme chronique, permet de diviser les malades en catégories correspondantes aux doses auxquelles le sulfate de quinine a été administré, et de faire voir, d'une manière plus évidente encore que dans les cas précédents, le rapport des ralentissements avec la fréquence initiale du pouls, et avec l'élévation des doses de sulfate de quinine.

Malades traités uniquement par le sulfate de quinine à la dose de 5 à 6 grammes par jour.

Cette catégorie comprend vingt malades, chez lesquels la moyenne des pulsations avant l'emploi du sulfate de quinine était de 90; un tiers d'entre eux avaient 100 pulsations et plus, et un septième n'en avaient que 60.

Après le premier jour de l'administration du sel de quinine, la diminution moyenne de la fréquence du pouls fut de 18 pulsations 1/2 par minute. Aucun malade n'avait offert d'augmentation de fréquence. Les deux tiers avaient eu la diminution, et le dernier tiers n'avait subi aucun changement.

Au second jour du traitement, la diminution moyenne du pouls, à partir du moment où le traitement a commencé, fut de 22 pulsations. Il n'y avait eu d'augmentation de fréquence chez aucun, tandis qu'il y avait eu de la diminution

chez les dix-neuf vingtièmes. Le chiffre moyen était alors de 70 1/2.

Au troisième jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 26 pulsations. Il n'y avait encore eu d'augmentation de fréquence chez aucun.

Au quatrième jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 28 pulsations. Le pouls moyen était de 62.

Ce jour-là, il y avait une diminution moyenne de 12 pulsations chez les malades qui avaient eu le pouls initial de 60 à 69; de 24 pulsations chez ceux qui l'avaient eu de 70 à 99; et de 42 pulsations chez ceux qui l'avaient eu au-dessus de 100.

Lors de leur sortie, ces sujets avaient un pouls moyen de 65 pulsations, ce qui leur donnait une différence de 25 pulsations par minute, avec le pouls initial.

Je fais observer que ces rhumatisants sont, pour la plupart, les premiers qui furent traités par le sulfate de quinine, et que, par conséquent, il s'est trouvé parmi eux des malades dont le rhumatisme n'était pas très intense, et dont le pouls était à peine fréquent, puisque trois d'entre eux l'avaient à 60.

Sur ces vingt malades, il y en eut six qui, au troisième jour du traitement, avaient le pouls de 50 à 56 pulsations par minute.

Malades traités uniquement par le sulfate de quinine à la dose de 4 grammes par jour.

Cette série comprend neuf malades chez lesquels le pouls, avant le traitement, était en moyenne à 85 pulsations 1/2; un tiers d'entre eux, ayant le pouls au-dessus de 100 pulsations, et un neuvième l'ayant à 60.

Après le premier jour du traitement, la diminution moyenne du pouls fut de 14 pulsations 1/2. Aucun malade n'avait le pouls plus fréquent qu'avant le traitement, et les trois quarts l'avaient moins fréquent.

Au second jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 22 pulsations; il n'y avait encore d'augmentation de fréquence chez aucun malade, tandis qu'il y avait une diminution chez les sept huitièmes. Le pouls moyen était alors à 65 pulsations 1/2.

Au troisième jour, la diminution moyenne fut de 24 pulsations par minute. Il y avait eu de l'augmentation de fréquence chez un malade, et de la diminution chez les sept huitièmes.

Au quatrième jour, la diminution moyenne fut de 21 pulsations, et le pouls moyen était à 66 pulsations.

Sur ces neuf malades, le seul qui avait le pouls initial à 60 pulsations avait subi une augmentation de 5 pulsations; il y avait eu, au contraire, une diminution de 15 pulsations chez ceux qui avaient le pouls de 70 à 99, et de 42 pulsations chez ceux qui l'avaient eu à 100 et au-dessus.

Lors de leur sortie, ces malades avaient un pouls moyen à 62 pulsations 1/2, ce qui donnait une différence de 25 pulsations par minute avec le pouls initial.

Malades traités uniquement par le sulfate de quinine à la dose de 3 grammes par jour.

Cette série comprend vingt-huit malades dont le pouls, avant le traitement, était en moyenne à 86 pulsations. Un seul n'avait que 60 pulsations ; un quart avait le pouls au-dessus de 100.

Après le premier jour du traitement, la diminution moyenne du pouls fut de 10 pulsations par minute. Quatre malades avaient eu de l'augmentation de fréquence, tandis que les deux tiers avaient éprouvé une diminution.

Au second jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 15 pulsations. Il n'y avait plus que deux malades chez lesquels on pût constater de l'augmentation dans la fréquence du pouls ; chez les cinq sixièmes, il y avait eu de la diminution. Le pouls moyen était alors à 73 pulsations.

Au troisième jour, la diminution fut de 20 pulsations. Il

y avait eu encore de l'augmentation de la fréquence chez deux malades.

Au quatrième jour, la diminution fut de 22 pulsations 1/2. On put constater une augmentation de fréquence chez trois malades seulement, et une diminution chez les six septièmes. Le pouls moyen était à 66 1/2.

Parmi ces vingt-huit malades, il y avait eu une diminution de 3 pulsations chez ceux qui avaient eu le pouls initial de 60 à 69 ; de 19 pulsations chez ceux qui l'avaient de 70 à 99 ; et de 40 pulsations chez ceux qui l'avaient à 100 pulsations et au-dessus.

Lors de leur sortie, le pouls moyen, chez ces malades, était de 60 pulsations 1/2, ce qui donne une différence de 28 pulsations par minute d'avec le pouls initial.

Malades traités uniquement par le sulfate de quinine à la dose de 20 et de 25 décigrammes par jour.

Cette série comprend quarante-cinq malades dont le pouls était en moyenne, avant le traitement, à 91 pulsations ; un quinzième des malades ayant le pouls à 60, et un quart d'entre eux l'ayant à 100 et au-dessus.

Après le premier jour du traitement, la diminution moyenne fut de 11 pulsations. Quatre malades avaient eu de l'augmentation dans la fréquence du pouls, tandis que les deux tiers avaient eu de la diminution.

Au second jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 14 pulsations. Deux malades seulement présentaient de l'augmentation dans la fréquence du pouls ; il y avait de la diminution chez les trois quarts : le pouls moyen était à 73 pulsations.

Au troisième jour, la diminution moyenne fut de 17 pulsations. Il y avait eu une augmentation de fréquence chez deux malades, et une diminution chez les dix onzièmes.

Au quatrième jour, la diminution moyenne fut de 19 pulsations. Il n'y avait plus d'augmentation que chez un ma-

lade, et l'on constatait la diminution chez les autres : le pouls était alors en moyenne à 64.

Sur ces quarante-cinq malades, il y avait eu une diminution de 5 pulsations par minute, chez ceux qui avaient eu le pouls initial de 60 à 69, de 18 pulsations chez ceux qui l'avaient de 70 à 99, et de 34 chez ceux qui l'avaient eu à 100 et au-dessus.

Malades traitées uniquement par le sulfate de quinine à la dose de 10 et de 15 décigrammes par jour.

Cette série comprend vingt-neuf malades chez lesquels le pouls était en moyenne, avant le traitement, à 91 pulsations 1/2 ; un neuvième des malades ayant le pouls à 60 pulsations et un tiers l'ayant à 100 et au-dessus.

Après le premier jour de traitement, la diminution moyenne du pouls fut de 14 pulsations. Il y eut une augmentation de fréquence chez un malade, et une diminution chez les huit neuvièmes.

Au second jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 17 pulsations. Il y eut une augmentation de fréquence chez deux malades, et une diminution chez les cinq sixièmes. Le pouls moyen était alors de 76 1/5e.

Au troisième jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 23 pulsations. Il y eut augmentation de fréquence chez deux malades, et une diminution chez les neuf dixièmes.

Au quatrième jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 25 pulsations. Il y eut une augmentation de fréquence chez trois malades, et une diminution chez les sept huitièmes. Le pouls moyen était alors à 70 pulsations.

Sur ces vingt-neuf malades, il y avait eu une diminution de 2 pulsations par minute, chez ceux qui avaient le pouls de 60 à 69 ; de 24 pulsations chez ceux qui l'avaient de 70 à 99 ; et de 38 pulsations chez ceux qui l'avaient à 100 et au-dessus.

Lors de la sortie, le pouls moyen était à 68, ce qui donne une différence de 23 pulsations par minute, d'avec le pouls initial.

Malades traités par le sulfate de quinine à la dose de moins d'un gramme par jour, avec addition d'un ou deux centigrammes d'acétate de morphine.

Cette série comprend six malades dont le pouls avait été en moyenne, avant le traitement, à 96 pulsations ; la moitié d'entre eux ayant 100 pulsations et au-dessus, aucun n'en ayant moins de 60.

Après le premier jour de traitement, la diminution moenne du pouls fut de 10 pulsations. Quatre malades avaient eu de l'augmentation de fréquence, tandis que les deux autres avaient éprouvé une diminution.

Au second jour, la diminution moyenne sur le pouls initial fut de 15 pulsations. Il n'y avait plus que deux malades chez lesquels il y avait eu de l'augmentation dans la fréquence du pouls; chez les quatre sixièmes, il y avait eu de la diminution. Le pouls moyen était alors à 73 pulsations.

Au troisième jour, la diminution fut de 20 pulsations. Il n'y avait plus d'augmentation de fréquence du pouls, que chez deux.

Au quatrième jour, la diminution fut de 22 pulsations 1/2. Il y avait une augmentation de fréquence chez trois, et une diminution chez les autres. Le pouls moyen était à 66 1/2.

Chez ces six malades, il y avait eu une diminution de 3 pulsations chez ceux qui avaient eu le pouls initial de 60 à 69 ; de 19 pulsations chez qui l'avaient de 70 à 99 ; et de 40 pulsations chez ceux qui l'avaient à 100 et au-dessus.

Lors de leur sortie, le pouls moyen chez ces malades était de 90 pulsations 1/2, avec une différence de 28 pulsations par minute, d'avec le pouls initial.

Malades traités par le sulfate de quinine à la dose de 3 et 4 grammes par jour, en même temps que par les évacuations sanguines.

Cette série comprend neuf malades dont le pouls moyen était à 96 pulsations; aucun n'avait le pouls à 60, et la moitié l'avait au-dessus de 100 pulsations.

Après le premier jour du traitement, la diminution moyenne du pouls fut de 9 pulsations; il y avait une augmentation de la fréquence du pouls chez un seul malade, et une diminution chez les trois quarts.

Au second jour du traitement, la diminution moyenne fut de 18 pulsations; aucun malade n'avait d'augmentation de fréquence, et chez les sept huitièmes, il y avait eu une diminution; le pouls moyen était alors à 77.

Au troisième jour, la diminution moyenne fut de 24 pulsations; tous les malades avaient subi une diminution dans la fréquence du pouls.

Au quatrième jour, la diminution moyenne fut de 23 pulsations 1/2; le pouls moyen était à 69.

Sur ces neuf malades, il y avait eu une diminution de 19 pulsations chez ceux qui avaient eu le pouls de 70 à 99; et de 32 pulsations chez ceux qui l'avaient eu au-dessus de 100.

Lors de la sortie, le pouls moyen était de 63 pulsations, ce qui donna une diminution de 23 pulsations par minute, sur le pouls initial.

Malades qui ont été traités par 1 ou 2 grammes de sulfate de quinine par jour en même temps que par les évacuations sanguines.

Cette série comprend vingt-cinq malades dont le pouls moyen était de 95 pulsations; aucun n'avait le pouls à 60, et un tiers l'avait au-dessus de 100 pulsations.

Après le premier jour du traitement, la diminution moyenne fut de 7 pulsations. Trois malades avaient eu une augmentation de la fréquence du pouls; mais chez les trois quarts il y avait de la diminution.

Au second jour du traitement, la diminution moyenne fut de 12 pulsations 1/2; il y avait eu de l'augmentation de fréquence de pouls chez deux malades seulement, et une diminution chez les trois quarts. Le pouls moyen était alors à 87 pulsations.

Au troisième jour, la diminution moyenne fut de 13 pulsations 1/2. Deux malades seulement offraient une augmen-

tation de la fréquence ; et chez tous les autres il y avait eu de la diminution.

Au quatrième jour, la diminution moyenne fut la même qu'au troisième jour. Le pouls moyen était de 87 pulsations 3/4.

Chez ces vingt-cinq malades, il y avait eu une diminution de 7 pulsations chez ceux qui avaient le pouls à 70 et à 99 ; et de 21 pulsations chez ceux qui l'avaient à 100 et au-dessus.

Lors de la sortie, le pouls moyen était à 75 pulsations, ce qui donnait une diminution de 21 pulsations 1/2 par minute, sur le pouls initial.

Le but de ces tableaux étant seulement de constater l'effet du sulfate de quinine sur la circulation, je me suis borné à l'étude du pouls pendant les quatre premiers jours de l'administration de cette substance, afin de prouver que cet effet est indépendant de celui qui se produit sur la maladie elle-même, et qu'il est dans un rapport direct avec la médication.

Ainsi, pour le moment, je constate les faits suivants :

1° Sur cent soixante-onze malades, de tout âge, de tout sexe et de toute condition, atteints de rhumatismes articulaires aigus, d'intensités différentes, et traités, avant leur entrée à l'hôpital, par diverses méthodes, la médication par le sulfate de quinine à haute dose a produit le ralentissement du pouls chez cent vingt malades dès le premier jour du traitement, chez cent quarante-quatre dès le second jour, et chez cent cinquante-cinq au troisième jour.

Ce ralentissement a été de 7 à 18 pulsations pour le premier jour du traitement, de 12 à 22 pour le second jour, et de 13 à 26 pour le troisième jour.

Il a toujours été d'autant plus considérable que la dose de sulfate de quinine avait été plus forte. Ainsi avec les doses de 5 grammes par jour il a été au troisième jour, en moyenne de 25 pulsations ; avec celles de 4 grammes, il a été de 24 pulsations ; avec celles de 3 grammes, il était

de 20; avec celles de 2 grammes, il a été de 17, et avec celles de 1 gramme, il a été de 4 pulsations.

Enfin, il a, toutes choses égales d'ailleurs, été constamment proportionnel à la fréquence antécédente du pouls. Ainsi on voit que chez les malades qui avaient le pouls à 60 pulsations ou environ, le ralentissement a été de 12, de 5, de 4 et de 3 pulsations par minute; que chez ceux qui avaient le pouls de 70 à 100, le ralentissement a été de 24, de 19, de 18, de 15, de 14 et de 4 pulsations; et enfin, que, chez les malades qui avaient le pouls à 100 et au-dessus, le ralentissement a été de 42, de 41, de 40, de 38, de 34 et de 32 pulsations par minute.

Effet sur le pouls de sujets atteints de fièvre typhoïde.

Le nombre des malades atteints de fièvre typhoïde, qui furent traités par le sulfate de quinine à haute dose, étant plus restreint que celui des rhumatisants, et les doses auxquelles on a donné ce médicament étant peu différentes les unes des autres, il n'y a pas lieu à faire des divisions semblables à celles que j'ai faites pour le rhumatisme. Je me bornerai donc à distinguer ces malades en quatre classes, qui comprendront les cas légers, les cas plus graves, les cas très graves, et enfin ceux qui ont été suivis de la mort.

Le sulfate de quinine a presque toujours été administré en solution dans une potion gommeuse, à prendre par cuillerée d'heure en heure, à des doses qui ont varié de 3 à 5 grammes, mais qui le plus souvent, ont été de 4 grammes par jour.

Ces malades ont été traités à l'hôpital Cochin dans l'année 1842, par mon collègue M. Blache et par moi; ils sont au nombre de quarante-deux.

En étudiant avec soin le pouls chez tous ces sujets, nous avons trouvé :

1° Que le pouls avait subi un ralentissement aussitôt l'emploi de la médication, chez les six septièmes des malades;

2° Que dans quatre cas légers, traités par 2 grammes par jour, le pouls, qui était à 100 en moyenne avant l'emploi du sulfate de quinine, était descendu les jours suivants à 80 ;

3° Que dans dix-neuf cas où la maladie plus grave fut traitée avec des doses de 2 à 4 grammes par jour, le pouls ayant été, avant le traitement par le sulfate de quinine, en moyenne, à 96, avec des extrêmes de 120 à 85, était descendu chez dix-huit d'entre eux, après deux jours de traitement, à 78 pulsations, avec des extrêmes de 96 à 60; et au bout de cinq à six jours, à 65 pulsations chez une moitié des malades, et à 75 chez l'autre moitié ;

4° Que dans onze cas de fièvre typhoïde très grave, traités avec 3 et 4 grammes par jour, le pouls ayant été avant le traitement, en moyenne à 98, avec des extrêmes de 125 à 68, était descendu, au bout de deux jours de traitement, à 75, avec des extrêmes de 90 à 60;

5° Enfin que sur huit malades qui périrent, le pouls, ayant été en moyenne à 104, était descendu le lendemain de l'administration du sulfate à la dose de 3 à 5 grammes par jour, à 82 pulsations en moyenne, et les troisième et quatrième jours à 71 1/5e. Il avait repris plus tard de la fréquence à mesure que la terminaison fatale approchait.

On voit par ces résultats que, dans la fièvre typhoïde comme dans le rhumatisme, la diminution du nombre des pulsations a toujours été d'autant plus considérable, que le pouls avait préalablement été plus fréquent.

Ainsi pour les malades chez lesquels le pouls était en moyenne à 111 avant le traitement, il est descendu en moyenne à 87 après l'emploi du sulfate de quinine, ce qui donne une différence de 24 pulsations par minute. J'ai vu trois de ces malades avoir, en deux jours, un abaissement de 40 pulsations à la minute.

Chez les malades qui avaient le pouls initial à 80 2/3 en moyenne, il ne s'est abaissé qu'à 69 en moyenne, ce qui ne donne plus qu'une différence de 12 pulsations par minute.

Par conséquent, on observe, dans la fièvre typhoïde, un

effet sur la circulation analogue à celui qui s'est produit dans les rhumatismes. Mais dans l'une et l'autre de ces maladies, la circulation ne reste pas influencée de la même manière pendant tout le cours de l'affection. Chez le plus grand nombre des rhumatisants, l'influence dépressive s'est continuée au même degré pendant tout le reste de la maladie, le rhumatisme cédant beaucoup mieux au sulfate de quinine que ne le fait la fièvre typhoïde. Dans les cas de fièvre typhoïde, au contraire, le pouls, au bout de quelques jours de traitement, reprenait souvent peu à peu de sa fréquence, et cela avait lieu, ou quand le mal augmentait, ou quand, soit par le fait de la maladie elle-même, soit par le fait de l'action excitante locale du sulfate de quinine, il se produisait des phlegmasies desquelles résultait une réaction plus forte que n'était la puissance ralentissante du sulfate de quinine.

Il est assez souvent arrivé que l'influence sur la circulation a persisté plusieurs jours après la cessation du médicament, et dans bien des cas, les malades sont sortis de l'hôpital avec un pouls au-dessous du type physiologique. Un excellent observateur, M. Legroux (1), a fait la même remarque, et M. Nivet, dans sa thèse, a constaté le même fait. Cependant, chez un grand nombre de malades, le pouls, au moment de la convalescence, s'est trouvé plus fréquent que pendant le temps où ils prenaient le sulfate de quinine; par conséquent, guéris, ils avaient le pouls plus fréquent que quand ils étaient malades.

Mes observations viennent donc corroborer celles des médecins qui m'ont précédé dans l'emploi du sulfate de quinine, et celles des praticiens qui m'ont suivi.

Un effet si constant sur la circulation ne peut être une coïncidence fortuite; il faut absolument admettre qu'il est le résultat de la médication, car il se produit constamment aussitôt son emploi, il cesse avec elle, et il se trouve, dans

(1) *Journal de médecine pratique*, avril 1845.

ses variations, toujours dans un rapport direct avec celles de cette médication.

Il reste à expliquer cette action, et à déterminer si elle est un effet indirect, résultant d'une diminution dans l'intensité de la maladie, comme le pensent M. Monneret et quelques autres personnes, ou si elle est le résultat d'une action directe sur le cœur, action qui serait plus ou moins indépendante de l'état morbide coexistant.

Quelque efficacité qu'on soit disposé à reconnaître au sulfate de quinine, pour combattre le rhumatisme et la fièvre typhoïde, jamais il ne sera possible d'admettre qu'elle soit assez grande pour provoquer dès les premiers jours de son administration, sur les trois quarts des malades, une diminution aussi notable des accidents morbides, que celle que le ferait supposer un ralentissement si constant de la circulation.

Je ferai remarquer, en outre, que ces malades avaient commencé à être traités par le sulfate de quinine, à des époques très diverses de leur maladie; et que néanmoins, qu'elle qu'ait été la durée antérieure de l'état pathologique, constamment le ralentissement du pouls a été observé, aussitôt l'administration du sulfate de quinine. Or, il serait bien difficile de comprendre qu'une médication ait la propriété d'arrêter une maladie avec la même force, quel que soit le moment où on l'emploie.

Il serait d'ailleurs bien singulier qu'une médication employée dans des maladies telles que la fièvre typhoïde, le rhumatisme, la goutte, les fièvres graves, les fièvres intermittentes, les névralgies, les phlegmasies, etc., où elle développe une puissance curative très différente, ait sur la circulation un effet aussi constant, s'il n'était que le résultat d'une puissance dont la force serait variable.

Enfin il y a une réponse encore plus péremptoire à faire à cette hypothèse, c'est le tableau suivant, qui contient les cas dans lesquels la maladie restait stationnaire ou allait en croissant, pendant que le pouls allait, au contraire, en se ralentissant.

Sur trente-trois cas de fièvre typhoïde, terminés par la guérison des malades, il y en eut dix chez lesquels le pouls diminua de 20 à 25 à la minute chacune des premières journées de l'administration du sulfate de quinine, bien que la maladie allât en augmentant ces jours-là.

Chez les huit malades qui périrent, la chose a été encore plus évidente.

Ainsi, chez le premier d'entre eux, le pouls, avant l'emploi du sel de quinine, était à 90, et le jour d'après il était à 68.

Chez le second, il était à 100 auparavant, et dès le lendemain il était à 90.

Chez le troisième, il était à 105 avant, et le jour suivant il était à 100.

Chez le quatrième, il était à 108, et dès le lendemain il était à 95, puis à 85. Quelques jours après, on fut obligé de suspendre l'usage du sulfate de quinine, et aussitôt le pouls revint à 100; puis le sel de quinine fut repris, et aussitôt le pouls revint à 80 et à 70.

Chez le cinquième, le pouls était avant à 105, et le jour d'après il était à 85.

Chez le sixième, il était à 118, et les jours suivants il était tombé à 68.

Chez le septième, il était à 95 avant; le lendemain, il était à 70, et le jour d'après à 60.

Chez le huitième, il était à 76 avant; le lendemain, on le trouvait à 70, puis à 65, et enfin à 60.

Chez tous, le pouls avait été compté lors de la visite de la veille, immédiatement avant la première administration du sulfate de quinine, et la modification avait été constatée dès le lendemain au matin.

La moitié de ces derniers malades a péri assez promptement, quelques-uns ont conservé jusqu'à la fin le ralentissement du pouls; chez les autres, l'action du sulfate de quinine cessait de se faire sentir au bout de quatre à cinq jours, et alors le pouls reprenait sa vélocité primitive.

Il n'est donc pas possible d'attribuer, dans ces derniers cas, le ralentissement du pouls à l'amélioration qu'avait éprouvée la maladie, puisque chez tous l'issue a été fatale.

Chez les rhumatisants, le contraste n'a pas été aussi saillant. Le sulfate de quinine a, sur la marche du rhumatisme, une influence plus décisive que celle qu'il a sur la fièvre typhoïde ; aussi, parmi les 171 cas de rhumatisme aigu dont il vient d'être question, il y en eut au plus 10 chez lesquels le pouls diminua de fréquence, quoique la maladie allât en augmentant, et un nombre à peu près égal chez lesquels la diminution avait eu lieu, sans que les accidents du rhumatisme eussent diminué d'intensité.

Il est donc impossible d'attribuer ce ralentissement si constant du pouls à la diminution de la maladie, et alors il faut se résoudre à admettre qu'il est un effet direct de l'action du sulfate de quinine sur la circulation.

Je crois donc pouvoir conclure de ces nombreuses observations :

1° Que le sulfate de quinine, à dose élevée, exerce sur la circulation une influence qui la ralentit ;

2° Que cette influence a une persistance assez grande, qui dure souvent plusieurs jours après la cessation de l'emploi de ce sel ;

3° Qu'elle est en raison directe : 1° de la fréquence du pouls ; 2° de la quantité de sel administrée à la fois : 1 gramme paraissant être la limite au-dessous de laquelle il n'y a plus d'effet sensible ;

4° Qu'elle n'est point absolue, puisque l'apparition d'une phlegmasie peut l'annihiler ;

5° Qu'elle est immédiate, directe et point secondaire à d'autres influences.

MODIFICATIONS DANS LA FORCE DES BATTEMENTS DU POULS.

En même temps que les battements du cœur subissent un ralentissement chez les personnes qui prennent au moins

une quantité de sulfate de quinine équivalente à 1 gramme par jour, on observe une modification dans leur intensité; leur force diminue d'une manière appréciable, et ces battements deviennent petits, mous et faibles.

Cet affaiblissement a été reconnu, pour la première fois, par Giacomini, dans un cas où, par mégarde, 12 grammes de sulfate de quinine ayant été pris en une fois, il était survenu un état syncopal très grave, une absence presque complète du pouls aux radiales, un refroidissement de la peau, un ralentissement de la respiration et un affaiblissement extrême de la voix, portés au point que la mort paraissait imminente. M. Legroux (1) a également observé l'affaiblissement du pouls : « Un pouls large et plein avant la » médication par le sulfate de quinine, dit-il, s'atrophiait » au point de ne plus offrir sous le doigt que le volume » d'une plume de corbeau, et présentait quelquefois des » inégalités et des intermittences. »

M. Guérard a constaté plusieurs fois qu'une dose d'un gramme de sulfate de quinine le faisait tomber en syncope.

J'ai également observé très souvent cet affaiblissement du pouls chez les rhumatisants et chez les malades affectés de fièvre typhoïde, aussi l'ai-je regardé comme l'un des effets les moins douteux de l'action du sulfate de quinine. On verra plus loin que tous les animaux qui résistent plus de quelques heures au sulfate de quinine meurent avec un affaiblissement progressif de la circulation du sang; leur pouls devient misérable, le cœur ne donne plus que de faibles oscillations, la peau se refroidit, et l'animal meurt sans pouls et sans chaleur.

L'affaiblissement du pouls est, comme son ralentissement, proportionnel à la dose de sel de quinine et à la force primitive du pouls.

Ses degrés ne peuvent être transmis qu'à l'aide de termes généraux, car les sphygmomètres ne peuvent en

(1) Legroux, *Journal de médecine*, cahier d'avril 1845.

indiquer les nuances, comme les chronomètres le font pour le nombre des pulsations.

Comme les observations sur les malades ne font que constater l'affaiblissement du pouls, sans pouvoir le démontrer d'une manière aussi précise qu'elles le font pour la fréquence, et comme elles ne peuvent en indiquer les divers degrés d'une manière comparable, j'ai pensé qu'en ayant recours à l'expérimentation, je pourrais donner à ce fait une sanction de plus, l'établir positivement et en mesurer exactement les variations.

Le moyen le plus simple était d'injecter dans la veine jugulaire d'un animal sain, du côté du cœur, des doses variables de sulfate de quinine en solution, et d'observer à l'aide de l'hémodynamomètre de M. Poiseuille, placé sur l'une des artères carotides, l'effet produit sur la circulation.

Chacun sait que cet instrument est un tube recourbé en U. La partie supérieure de l'une des branches, courbée à angle droit, porte un ajutage qu'on introduit dans l'artère du côté du cœur, tandis que le tube lui-même est en partie rempli par une colonne de mercure dont le mouvement est mesuré par des échelles placées le long du tube. On sait encore qu'aussitôt que le bec de l'instrument est introduit dans l'artère, le sang s'y précipite, presse de haut en bas la colonne de mercure dont le niveau correspond à un point marqué zéro, et la fait baisser dans l'une des branches et hausser dans l'autre d'une quantité proportionnelle à la pression que le sang éprouve dans le système artériel; que, de plus, cette colonne est agitée de mouvements oscillatoires correspondant à la systole du cœur et à la respiration, mouvements dont l'amplitude indique la force de contraction du ventricule gauche du cœur. Les variations de la colonne de mercure ont été, dans toutes les expériences qui vont suivre, comptées sur la branche dans laquelle la colonne mercurielle monte sous l'influence de la pression du cœur; par conséquent, moins le chiffre indiqué s'éloigne du zéro, moins la pression du cœur est forte, et *vice versâ*.

Cet instrument peut donc servir à reconnaître : 1° la pression constante à laquelle le sang est soumis dans les artères, laquelle représente la puissance de contraction du cœur dans l'état statique; 2° la pression momentanée qu'il supporte pendant la systole du cœur, laquelle représente la puissance de contraction du ventricule gauche en mouvement, ou son état dynamique.

Avant d'injecter une solution médicamenteuse, il fallait déterminer si des injections d'eau pure, ou d'eau acidulée avec la quantité d'acide sulfurique qu'on est obligé d'ajouter aux solutions de sulfate de quinine pour les faire passer à l'état de bisulfate, agiraient sur la circulation d'une manière appréciable.

Première Expérience.

Sur un chien de taille ordinaire, j'ai injecté lentement et en une seule fois, dans la veine jugulaire externe, du côté du cœur, 120 grammes d'eau non distillée, à une température de 7 à 8 degrés. L'hémodynamomètre, placé dans la carotide avant l'injection, marquait, par l'effet de la pression du cœur, une élévation de la colonne de mercure de 65 à 70, puis de 70 à 75 millimètres, et faisait des oscillations d'une amplitude de 5 millimètres. Après l'injection de cette quantité d'eau, l'hémodynamomètre marquait comme auparavant une élévation de 65 à 70 et de 70 à 75 millimètres.

Dans une seconde expérience, l'animal donnait, à l'hémodynamomètre, une élévation de 50 à 85 millimètres. J'ai alors injecté dans la veine jugulaire 90 grammes d'eau tiède, et l'hémodynamomètre a marqué également une élévation de 55 à 85 millimètres ; à peu près comme avant l'injection.

Ces expériences prouvent que l'eau pure ne fait pas varier la pression dans le système artériel.

Il s'agit maintenant de voir l'effet de l'eau mêlée à une petite quantité d'acide sulfurique.

Troisième Expérience.

Sur un fort chien, la pression moyenne à l'hémodynamomètre étant de 66^{mm},5 à 95^{mm},5, j'ai injecté une solution de 10 gouttes d'acide sulfurique dans 100 grammes d'eau, ce qui est le double de la quantité qu'on emploie pour acidifier 2 grammes de sulfate de quinine. Après l'injection, la pression moyenne était de 60 à 107 millimètres ; ce qui a donné, avant et après l'injection, des pressions moyennes de 81 et 83 millimètres

A la fin de ces expériences, les animaux n'avaient rien éprouvé de particulier.

On peut donc conclure de ces trois expériences, que l'eau simple ou acidulée injectée dans les veines ne modifie pas sensiblement la pression du sang dans les artères, et que des quantités de liquide égales à celles que j'emploierai dorénavant dans mes expériences n'ont pour effet sensible sur la circulation, que d'augmenter un peu la force de la contraction du ventricule gauche du cœur. Par conséquent, l'injection de l'eau pure et celle de l'eau acidulée dans la veine jugulaire ne sont point des causes d'affaiblissement de la puissance du cœur.

J'ai même constaté, dans plusieurs expériences, que l'injection d'un demi-litre à un litre d'eau tiède dans les veines d'un chien produisait une sorte de pléthore artificielle qui pouvait aller jusqu'à faire croître la force de pression du sang dans l'hémodynamomètre, d'une manière considérable.

Le bisulfate de quinine, pouvant en quelque sorte être regardé comme représentant l'action principale du quinquina, je me suis servi de ce sel dans mes expériences.

Je commencerai par étudier l'action d'une faible dose de cette substance.

Quatrième Expérience.

Sur un chien vigoureux du poids de 19 kilogrammes, l'hémodynamomètre ayant marqué de 60 à 85 millimètres et de 65 à 85 millimètres, la pression moyenne se trouvant être de 74 millimètres, et l'amplitude

des oscillations de 22^{mm},50, j'ai injecté lentement et en une seule fois dans la veine jugulaire externe, du côté du cœur, une solution de 50 centigrammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau à 12 degrés. Alors l'hémodynamomètre, observé pendant six à huit minutes, a marqué de 60 à 65 millimètres, et de 65 à 70 millimètres, ce qui donne une pression moyenne de 65 millimètres et une amplitude d'oscillation de 5 millimètres.

On trouve par conséquent une différence de 7 millimètres entre les deux pressions, et de 17^{mm},50 entre les amplitudes des oscillations.

L'animal n'avait éprouvé aucune altération appréciable dans son aspect ; il a bien mangé, et le lendemain il était dans son état ordinaire.

On voit déjà dans cette expérience la preuve d'une influence débilitante sur la circulation.

On va constater l'augmentation de cette influence par l'augmentation graduelle de la quantité de l'alcaloïde introduit dans les veines.

Cinquième Expérience.

Sur un chien vigoureux de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre donnant les hauteurs de colonne suivantes :

80	à 70	millimètres.	75	à 65	millimètres.
85	65	—	80	60	—
80	65	—	80	65	—

Pression moyenne, 72^{mm},50 ; amplitude moyenne des oscillations, 15 millimètres.

J'ai injecté en quatre fois, à quelques minutes d'intervalle pour chaque fois, et par portions égales, une solution de 120 centigrammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes d'eau tiède.

Aussitôt l'injection du premier quart, l'hémodynamomètre, observé pendant cinq minutes, a donné les hauteurs suivantes :

60	à 50	millimètres.	65	à 60	millimètres.
50	40	—	65	55	—
60	55	—	80	75	—
65	55	—			

Pression moyenne, 60 millimètres; amplitude moyenne des oscillations, 9 millimètres 2/7.

Au bout de cinq minutes j'ai injecté le second quart de la solution, et l'hémodynamomètre a donné les hauteurs suivantes :

75	à 65 millimètres.		65	à 60 millimètres.	
65	60	—	70	65	—
60	55	—	75	70	—
65	60	—	80	75	—
60	55	—	80	70	—

La pression moyenne n'a pas sensiblement varié, mais l'amplitude moyenne des oscillations a diminué, puisqu'elle se trouve réduite à 6 millimètres.

Au bout de cinq minutes j'ai injecté le troisième quart, et alors l'hémodynamomètre a donné les hauteurs suivantes :

70	à 65 millimètres.		65	à 60 millimètres.	
65	60	—	70	65	—
55	50	—	75	70	—
50	45	—	70	65	—
60	55	—	75	70	—

Cette fois, la pression moyenne a diminué de 3 millimètres, et l'amplitude des oscillations a diminué d'un millimètre.

Enfin, après quatre minutes, j'ai injecté le dernier quart de la solution, et l'hémodynamomètre a marqué :

70	à 65 millimètres.		55	à 50 millimètres.	
60	55	—	60	55	—
55	50	—	70	65	—
45	40	—	65	60	—
40	35	—	70	65	—
50	45	—			

Pression moyenne, 56 millimètres; amplitude des oscillations, 5 millimètres.

On a donc obtenu la série des chiffres suivants :

	Pression moyenne.	Amplitudes des oscillations.
Etat normal. . . .	72mm,50	15 millim.
1re injection. . . .	66	9 2/7.
2e injection. . . .	66	6
3e injection. . . .	63	5
4e injection. . . .	56	5

Ainsi, avec 12 décigrammes de sulfate de quinine injectés en quinze minutes, la pression moyenne a diminué d'un quart, et l'amplitude des oscillations a diminué des deux

tiers. On peut remarquer, en outre, que dès le commencement de l'injection, la pression a été rapidement en diminuant, puisqu'elle est exprimée par des hauteurs de colonne qui vont graduellement en diminuant, et que peu à peu elle a repris de la force à mesure qu'on s'éloignait du moment de l'injection, sans cependant revenir à son point de départ.

L'expérience terminée, l'animal était dans un état de titubation tel, qu'il ne pouvait se soutenir; il était très affaissé, ses pupilles étaient dilatées, la respiration était profonde et le pouls était à 150. Quelques instants après il a été pris de convulsions avec tremblement des membres et écume à la gueule, lesquelles durèrent deux minutes. Un quart d'heure après il eut un second accès de convulsions semblables aux premières; puis la titubation a graduellement diminué : au bout de six heures elle était complétement dissipée. L'animal est resté affaissé ; mais le lendemain il était assez bien remis. Du sang tiré et de la jugulaire et de la carotide s'est parfaitement coagulé.

Cette même expérience a été répétée trois fois, et elle a donné chaque fois des résultats encore plus concluants, ainsi qu'on va le voir.

Sixième Expérience.

Sur un chien de 22 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant des hauteurs de colonne de 75 à 65 millimètres, et de 70 à 60 millimètres, j'ai injecté en quatre fois une solution de 12 décigrammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau tiède.

Aussitôt la première injection, l'hémodynamomètre a donné les hauteurs suivantes :

60 à	70	millimètres.	50 à	55	millimètres.
55	65	—	65	75	—

Pression moyenne, 67 millimètres ; amplitude des oscillations, 9 millimètres.

Quelques minutes après, j'ai injecté la seconde portion, et l'hémodynamomètre a donné 55, 50, 60, 65, 70 millimètres.

Au bout de quelques minutes j'ai injecté la troisième portion, et j'ai eu successivement 60, 55, 50, 55 millimètres.

Enfin, après l'injection de la quatrième portion, j'ai successivement eu 60, 55, 50, 45 millimètres.

Ce qui a donné définitivement la série des chiffres suivants :

	Pression moyenne.	Amplitudes des oscillations.
État normal. . . .	67mm,50	10 millimètres.
1re injection. . . .	67	9 —
2e injection. . . .	65	5 —
3e injection. . . .	60	5 —
4e injection. . . .	57	5 —

Décroissement très régulier, dans lequel la pression est en définitive diminuée de plus d'un sixième, et l'amplitude des oscillations de moitié.

L'animal, à la fin de l'expérience, était très modérément en titubation ; il se tenait assez ferme sur ses pattes.

Septième Expérience.

Sur un fort chien de 16 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant en moyenne de 60 à 90 millimètres, la pression moyenne étant de 75 millimètres, et l'amplitude des oscillations étant de 30 millimètres, j'ai injecté le quart d'une solution de 13 décigrammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau tiède ; aussitôt l'hémodynamomètre a donné :

70	à 65	millimètres.	70	à 80	millimètres.
70	80	—	70	75	—
70	90	—	65	70	—
70	85	—	60	70	—

Au bout de trois minutes, j'ai injecté le second quart, et l'hémodynamomètre a donné :

50	à 60	millimètres.	50	à 75	millimètres.
60	65	—	70	60	—
50	60	—	65	75	—
45	65	—			

Efforts et cris.

Au bout de trois minutes, j'ai injecté le troisième quart, et l'hémodynamomètre a donné :

65	à 70	millimètres.	85	à 95	millimètres.
75	85	—	80	85	—

Efforts violents.

Enfin j'ai injecté le dernier quart de la solution, et l'hémodynamomètre a donné :

55	à 60 millimètres.		65	à 70 millimètres.	
40	50	—	70	75	—
60	80	--			

Ce qui a définitivement donné la série des chiffres suivants :

	Pression moyenne.		Amplitude des oscillations.	
État normal. . . .	72 millim.	1/2	30 millim.	
1re injection. . . .	72	1/2	12	1/4
2e injection. . . .	60	2/3	13	
3e injection. . . .	80		7	1/2
4e injection. . . .	62	1/2	11	

Décroissement irrégulier dû aux efforts et à l'agitation de l'animal, mais dans lequel on voit en définitive la pression diminuer d'un cinquième, et l'amplitude des oscillations de moitié.

Huitième Expérience.

Sur un fort chien de 17 kilogrammes, l'hémodynamomètre donnant une pression moyenne de 73 millimètres et une amplitude d'oscillations de 26 millimètres, j'ai injecté le sixième d'une solution de 18 décigrammes de bisulfate de quinine dans 180 grammes d'eau.

Aussitôt l'hémodynamomètre a donné une pression moyenne de 81mm,5, et une amplitude d'oscillations de 7 millimètres.

Au bout de trois minutes, injection du second sixième.

Agitation de l'animal.

Pour pression moyenne, 75 millimètres, et pour amplitude d'oscillations, 8 millimètres.

Trois minutes après, injection de la troisième portion qui donne pour pression moyenne, 67 millim. 1/3, et pour amplitude des oscillations, 8 millim. 1/7.

Au bout de quatre minutes, injection de la cinquième portion, qui donne pour pression moyenne, 67mm,12; et pour amplitude des oscillations, 5 millimètres.

Au bout de quatre minutes, injection de la cinquième portion, qui donne pour pression moyenne, 82 millim. 1/2, et pour amplitude des oscillations, 5 millimètres.

L'animal s'est beaucoup agité.

Enfin, au bout de quatre minutes, injection de la sixième portion. Elle donne pour pression moyenne, 62 millimètres, et pour amplitude d'oscillations, 5 millimètres.

A chaque injection, la pression diminuait notablement, puis elle se relevait ensuite.

En définitive, on voit encore une diminution finale dans la pression et dans l'amplitude des oscillations, dans la même proportion que dans l'expérience précédente.

L'animal offrait beaucoup d'agitation et de titubation ; il cherchait à fuir, mais à chaque pas il tombait à terre. Les pupilles étaient peu dilatées, et le pouls marquait 150.

Au bout de dix heures, la titubation avait diminué, et néanmoins la mort eut lieu dans la nuit, probablement après des convulsions, car le cadavre était, le lendemain au matin, roide, quoique chaud.

Dans l'expérience suivante, la quantité d'alcaloïde ayant été plus forte, on a fait cesser toute pression du sang dans les artères.

Neuvième Expérience.

Sur un chien vigoureux de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre oscillant de 73 à 106 millimètres, l'animal s'agitant beaucoup, j'ai injecté en six fois dans la jugulaire une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau. Voici les résultats :

1re injection : pression moyenne de 90 millimètres, et oscillations de 5 millimètres.

2e injection faite au bout de quatre minutes : pression moyenne, 77mm,50 ; amplitude des oscillations, 15 millimètres.

3e injection au bout de huit minutes : pression moyenne, 67mm,50.

4e injection au bout de douze minutes : pression moyenne, 67mm,70.

5e injection au bout de seize minutes : pression moyenne, 70 millimètres.

6e injection faite au bout de vingt minutes à partir de la première injection. Aussitôt que cette injection est terminée, l'hémodynamomètre marque successivement 60, 55, 50, 40 et 30 millimètres ; puis survient un léger mouvement de roideur dans les membres, et enfin la colonne de mercure s'abaisse graduellement jusqu'à zéro sans faire d'oscillations. Le cœur cesse de battre, et l'animal tombe flasque, sans mouvement, en faisant entendre trois ou quatre profonds soupirs.

Ainsi, dans cette expérience, la pression moyenne avait diminué de 90 à 70 millimètres avant la dernière injection partielle. Différence, 20 millimètres, ou presque un quart.

L'examen du cadavre, fait au bout de vingt-quatre heures, a montré les grosses veines des cavités splanchniques fort distendues, le cœur droit dilaté et rempli par du sang noir en caillots mous ; le tissu cellu-

laire et les membranes séreuses, surtout le péritoine et les épiploons, d'une teinte rougeâtre ; les poumons violacés, et principalement celui du côté sur lequel le cadavre était couché.

La coloration des tissus blancs et la distension des veines étaient indubitablement un effet du ralentissement de la circulation et de la diminution de la force de pression du cœur, car on ne peut pas admettre qu'en vingt minutes, il y ait eu un temps suffisant pour que des phlegmasies aient pu se développer et persister après la mort, ou pour que le sang ait pu subir de grandes modifications dans sa composition intime.

En réunissant ces six dernières expériences pour voir ce qu'elles ont de commun, on trouve : Que le bisulfate de quinine ayant été injecté dans la veine jugulaire à des doses de 50, 120, 180, 190 et 200 centigrammes, en solution dans une quantité d'eau qui a varié de 64 à 200 grammes, on a obtenu :

1° Les diminutions suivantes dans la pression moyenne : 7 millimètres, 16 millimètres, 10 millimètres, 12 millimètres et 20 millimètres, lesquelles expriment des diminutions de 1/10, 1/4, 1/3, 1/5, 1/7 et 1/4 de la pression normale.

2° Une diminution graduelle dans l'amplitude des oscillations, laquelle a été cinq fois de moitié, et une fois des deux tiers, des amplitudes normales.

Je me crois fondé à tirer de ces faits les conclusions suivantes :

1° Les diminutions de la pression que le sang supporte dans les artères ont été à peu près proportionnelles aux quantités de sulfate de quinine injectées, tandis que la diminution de l'amplitude des oscillations est restée à peu près la même dans tous les cas.

2° Immédiatement après l'injection, la force contractile du cœur diminue graduellement d'une manière notable; puis, peu à peu, elle reprend de l'énergie, et se relève, sans jamais revenir au degré où elle était avant l'expérience. Cette circonstance paraît tenir à ce que, dans les premiers moments qui suivent l'injection, tout le sel est dans les cavités du cœur, sur lesquelles il agit avec toute son énergie ;

puis à ce que, passant ensuite peu à peu dans les vaisseaux, il s'y délaie, et n'arrive plus au cœur qu'infiniment étendu, et par conséquent incapable d'agir avec la même force qu'auparavant.

3° Enfin, plus la solution est concentrée, plus elle a de puissance; tandis qu'au contraire, plus les doses en sont étendues et données d'une manière fractionnée, moins elle a d'action.

Si, au lieu de fractionner les doses, on introduit brusquement dans le sang une quantité assez forte de bisulfate de quinine, alors les effets sont bien plus marqués que dans les expériences précédentes.

C'est ce que vont montrer les faits suivants.

Dixième Expérience.

Sur un fort chien de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de 70 à 80 millimètres, j'ai injecté dans la jugulaire, en une seule fois, une solution d'un gramme de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau. L'injection a été faite rapidement, et aussitôt l'hémodynamomètre a donné les hauteurs suivantes : 50, 40, 30 et 25 millimètres; puis la colonne de mercure, qui avait subi une descente graduelle, s'est arrêtée à cette dernière hauteur en faisant de légères oscillations.

L'animal était fortement en titubation, les pupilles à l'état normal; puis, peu à peu, la titubation a cessé, et au bout de deux à trois heures elle était remplacée par une grande faiblesse et beaucoup de lenteur dans les mouvements.

Le lendemain, l'animal était dans le même état de langueur, l'hémodynamomètre oscillait en se tenant à des hauteurs de 35 à 40 millimètres.

Évidemment, le sulfate de quinine avait produit une diminution de la pression du cœur persistante, et dont la cause n'était pas dans une altération organique.

Onzième Expérience.

Sur un fort chien, l'hémodynamomètre marquant une pression moyenne de 92 millimètres, j'ai injecté en une fois dans la veine jugulaire une solution d'un gramme de bisulfate de quinine dans 32 grammes d'eau. L'hémodynamomètre, observé pendant plusieurs minutes, a présenté une diminution rapide de la hauteur de colonne, puis un peu de réaction, et

en définitive, à la fin de l'expérience, il n'y avait plus qu'une pression moyenne de 70 millimètres, et par conséquent une différence de 22 millimètres entre les deux pressions. Il y avait une sorte de titubation qui s'est dissipée au bout d'une heure.

Une saignée faite le soir a donné un coagulum aussi beau que celui d'une première saignée faite avant l'injection.

Douzième Expérience.

Sur un fort chien de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre ayant successivement donné de 75 à 80, et de 75 à 85 millimètres, j'ai injecté en une fois dans la jugulaire une solution d'un gramme de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau tiède. L'hémodynamomètre a successivement marqué 70, 50, 40 et 35 millimètres, et la colonne de mercure s'est arrêtée à cette dernière hauteur, en faisant de légères oscillations.

L'animal n'éprouvait qu'une faible titubation, car il s'est échappé en courant rapidement. Les pupilles étaient normales. Le lendemain il restait seulement un peu de lenteur dans les mouvements, et l'hémodynamomètre marquait de 50 à 60 millimètres, ce qui donnait encore une diminution de moitié sur la pression initiale.

Ces trois expériences offrent donc comme résultat commun :

1° Diminution de la pression dans les artères, une fois d'un tiers, et deux fois de plus de moitié, de la pression normale, avec des doses bien plus faibles que dans les expériences précédentes.

2° Persistance de la diminution de cette pression, vingt-quatre heures après l'expérience, quoique à un degré moindre que la veille, malgré l'existence d'une inflammation causée par les incisions profondes.

Si, enfin, on porte plus haut la quantité de sulfate de quinine, les phénomènes sont plus prononcés, et les mouvements du cœur finissent par s'arrêter tout à fait.

Treizième Expérience.

Sur un chien de 18 kilogrammes, l'hémodynamomètre indiquant de 80 à 85 millimètres, j'ai injecté dans la veine jugulaire, du côté du cœur, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau tiède, l'injection ayant duré au plus une minute.

A mesure que le liquide de l'injection pénétrait dans la veine, on

voyait la colonne de mercure descendre graduellement et sans oscillations, de sorte qu'au bout d'une demi-minute, elle était arrivée près de zéro, où elle était restée immobile. Pendant ce temps l'animal, qui avait jeté quelques petits cris, s'est affaissé, et est mort sans aucun mouvement convulsif, sans secousse, sans aucune gêne de la respiration, le cœur ayant seulement cessé de battre.

Le thorax, ouvert à l'instant même, a fait voir le cœur complétement immobile, et fortement distendu par le sang ainsi que les veines caves et pulmonaires ; en excitant le cœur avec une tige de fer, on provoquait dans cet organe de légers frémissements ou des contractions vermiculaires. Un énorme caillot de sang noir distendait les cavités droites et les veines voisines ; un caillot semblable, mais de couleur écarlate, remplissait les cavités gauches, les veines pulmonaires et l'aorte.

Les veines de la pie-mère étaient aussi distendues, et tous les autres organes, y compris les poumons, étaient à l'état normal.

Cette expérience a été répétée quatre fois de la même manière, avec la même quantité de sel de quinine (expériences 14, 15, 16 et 17), et chaque fois elle a donné exactement les mêmes résultats : la mort a toujours eu lieu en moins d'une minute ; elle a été précédée, dans deux de ces expériences, par un petit cri, et dans les deux autres par un roidissement faible et très court, après quoi l'animal s'affaissait, et le cœur cessait de battre. Il ne se passait pas autre chose. Toujours, à l'autopsie, on trouvait le cœur ne donnant que de loin en loin de faibles signes de contractilité ; ses cavités fortement distendues, celles du côté droit par un caillot de sang noir, et celles du côté gauche par un caillot de sang écarlate. Les veines voisines du cœur, celles du cerveau et les veines du mésentère, se voyaient distendues aussi par du sang noir. Pas d'autre lésion.

Dans six autres expériences, qui furent faites sur des chiens chétifs, ou qui avaient servi à d'autres expériences, la mort avait eu lieu de la même manière, quoiqu'on n'eût injecté que 50 centigrammes, 1 gramme, et 12 décigrammes de bisulfate de quinine, dissous dans 90 grammes d'eau. Seulement la mort avait été moins prompte que dans les expériences précédentes et n'avait eu lieu qu'après quelques minutes : on voyait la hauteur de la colonne de mercure de

l'hémodynamomètre descendre graduellement et lentement. Les cavités droites du cœur étaient distendues par du sang noir, tandis que les cavités gauches étaient, ou contractées, ou vides de sang. Les mouvements du cœur pouvaient être excités par des irritants mécaniques, plus longtemps que dans les cas précédents; les veines principales se trouvaient encore fort distendues; tous les autres viscères étaient à l'état normal.

On peut conclure de ces onze expériences parfaitement concordantes :

1° Que le sulfate de quinine, injecté dans les veines du côté du cœur, à dose suffisante, suspend à l'instant même les battements de cet organe.

2° Que cette suspension donne lieu à la mort instantanée par une véritable syncope, résultant de la destruction de la puissance de contraction du cœur : car, d'une part, la suspension des contractions du cœur est si brusque et la perte de la contractilité si complète, qu'à la mort on trouve les cavités gauches du cœur et l'aorte elle-même remplies de sang écarlate, ce qui n'a jamais lieu dans les morts ordinaires; et d'une autre part, le cœur, mis à découvert, n'offre plus que de très légers mouvements vermiculaires, bien différents de ces mouvements énergiques et précipités qu'on observe chez les animaux qui meurent rapidement dans les autres genres d'expériences. Enfin, on trouve constamment les poumons d'un blanc rosé, souples comme l'édredon, sans la moindre trace d'engouement.

3° Que la rapidité de la mort et l'étendue de la destruction de la contractilité du cœur sont proportionnelles à la dose du sel injecté. On voit en effet, dans les quatre dernières expériences, où la quantité du sulfate de quinine injecté n'avait pas été considérable, la mort arriver plus lentement, le cœur gauche conserver la faculté de se vider, et les mouvements du cœur persister après la mort, ce qui n'avait pas eu lieu dans les autres expériences, où cette quantité avait été forte.

4° Que les animaux offrent à la puissance destructive des sels de quinine un degré de résistance bien différent, suivant qu'ils sont plus ou moins forts. Ainsi, dans les cinq premières expériences, où les animaux étaient forts et en bon état, il a fallu 2 grammes; tandis que dans les quatre dernières, où les animaux étaient petits, ou chétifs ou affaiblis, 50 centigrammes et au plus 1 gramme ont suffi pour produire le même résultat.

La puissance du quinquina sur la contractilité du cœur étant démontrée, il est maintenant nécessaire de savoir pendant combien de temps elle se fait sentir. Les faits déjà connus indiquent qu'elle a une certaine persistance : ainsi des médecins, bons observateurs, ont remarqué qu'après la guérison des fièvres intermittentes par les sels de quinine, le pouls était resté plus lent que dans l'état normal. M. Legroux a émis l'opinion, que le ralentissement du pouls persistait plusieurs jours après la cessation du sulfate de quinine employé contre le rhumatisme.

J'ai fait la même observation que ce judicieux praticien, et je puis citer, entre autres, un jeune homme actuellement convalescent d'un rhumatisme articulaire aigu, chez lequel on a cessé l'emploi du sulfate de quinine depuis plusieurs jours, et dont le pouls donne depuis ce temps 54 pulsations seulement par minute.

Les expériences suivantes rendront la chose encore plus certaine.

Vingt-sixième Expérience.

Sur un chien vigoureux de 19 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de 60 à 85 millimètres, et de 65 à 85 millimètres, indiquant par conséquent une pression moyenne de 73^{mm},75, j'ai injecté en une fois dans la veine jugulaire une solution de 50 centigrammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau. L'animal est resté fort calme; l'hémodynamomètre marquait successivement 60, 65 et 70 millimètres. Il n'y avait aucune titubation.

Au bout de vingt-quatre heures, l'animal était en bon

état, et l'hémodynamomètre marquait encore de 60 à 65 millimètres, comme après l'expérience de la veille.

Sur le chien de la quatrième expérience, auquel on avait injecté 50 centigrammes du sulfate de quinine, il y avait, le lendemain de l'expérience, la même diminution de pression de 8^{mm},75 qu'au moment de l'expérience elle-même.

Sur le chien de la dixième expérience, auquel on en avait injecté 1 gramme, il y avait encore, au bout de vingt-quatre heures, une diminution de 20 millimètres sur la pression normale.

Sur le chien de la douzième expérience, auquel on avait également injecté 1 gramme de ce sel, il y avait encore, au bout de vingt-quatre heures, une diminution de pression de 30 millimètres.

Vingt-septième Expérience.

Sur le chien de la cinquième expérience, auquel on avait injecté 12 décigrammes de bisulfate de quinine, la pression moyenne, avant l'injection, ayant été de 72^{mm},50, et l'amplitude des oscillations de 15 millimètres, cette pression, après l'injection, se trouvait réduite à 56 millimètres, et les oscillations à 5 millimètres.

Au bout de vingt-quatre heures, l'animal avait de la faiblesse et de la lenteur dans les mouvements, le pouls était à 120.

L'hémodynamomètre donna les hauteurs suivantes :

45, 50 millimètres.	40, 45 millimètres.

Pression moyenne : 45 millimètres.

Au bout de quarante-huit heures, l'animal, qui n'a pas mangé, est resté triste, immobile, avec des mouvements très lents ; le pouls est à 120.

L'hémodynamomètre donna les hauteurs suivantes :

30 à 35 millimètres.	30 à 35 millimètres.
35 40 —	40 45 —
30 40 —	

Pression moyenne : 35 millimètres.

A ce moment, on tira successivement du sang de la veine jugulaire et de l'artère carotide ; le premier était de couleur noire, et le second de couleur écarlate. Tous les deux se coagulèrent au bout de quelques instants. Le lendemain on trouva les deux caillots très consistants, nageant dans un sérum à peine coloré.

L'animal est mort cinquante-deux heures après l'expérience. A l'au-

topsie, la pie-mère était médiocrement injectée, et seulement dans ses gros vaisseaux; le tissu du cœur contracté et ferme, l'endocarde était blanc; des caillots noirâtres et fibrineux, très denses, se prolongeaient dans l'aorte et dans l'artère pulmonaire en adhérant aux valvules auriculaires.

Les poumons étaient souples, rosés, à peine engoués, donnant à la pression la sensation de l'édredon, n'ayant que quelques taches violacées du côté du décubitus du cadavre; les grosses veines pulmonaires étaient distendues par le sang. La membrane muqueuse de la trachée-artère et la séreuse de l'intérieur des veines étaient blanches.

L'estomac, contracté, offrait sa muqueuse hérissée de replis, partie de couleur rosée, partie de couleur blanche; la membrane muqueuse des intestins était parfaitement blanche. La vessie, un peu contractée, présentait une légère injection de la membrane muqueuse.

L'aorte et les gros troncs veineux étaient de couleur blanche, et contenaient des caillots assez denses.

Je rapporte cette autopsie avec détail, parce qu'elle est la première dans laquelle, en raison de la durée des accidents après l'expérience, le sulfate de quinine ait eu le temps de produire tous ses effets, et que si, pendant la vie, on trouva la titubation et l'affaiblissement graduel observés par tous les expérimentateurs, les altérations des tissus se sont montrées bien différentes de celles qu'a rencontrées M. Mêlier.

Sur le chien de l'expérience centième, auquel on injecta 2 grammes de sulfate de quinine mêlés à du vin, et chez lequel la pression avant l'injection était de 82 millimètres, j'ai trouvé qu'au bout de vingt-quatre heures, elle était de 72 millimètres.

Sur celui de la quarante-neuvième expérience, dans la carotide duquel on injecta 2 grammes de sulfate de quinine, la pression, qui avant l'injection était de 72^{mm},50, était au bout de vingt-quatre heures réduite à 57^{mm},50, quoique l'animal fût sous l'influence d'une encéphalite qui aurait dû l'augmenter.

Sur celui de la trente-deuxième expérience, dans la jugulaire duquel on injecta 2 grammes de sulfate de cinchonine, la pression normale était de 72^{mm},50; au bout de

vingt-quatre heures, elle n'était plus que de 72mm,50 ; mais au bout de cinq jours, elle était revenue à l'état normal.

Sur celui de la trente-huitième expérience, auquel on injecta 4 grammes de sulfate de cinchonine et chez lequel la pression normale était de 70 millimètres, l'amplitude des oscillations avait diminué de 15 millimètres au bout de quarante-huit heures.

Sur le chien dans la jugulaire duquel on injecta le sel acide d'une nouvelle espèce de quinquina, la pression normale étant de 80 millimètres, elle n'était plus que de 72mm,50, au bout de quarante-huit heures.

Enfin, sur celui dans l'aorte duquel on avait injecté 2 grammes de bisulfate de quinine, la pression normale étant de 72mm,50, au bout de vingt-quatre heures, l'affaiblissement de la circulation existait encore à un degré assez prononcé pour que la pression ne fût plus que de 65 millimètres.

Ainsi, sur onze chiens, chez lesquels la pression a été mesurée vingt-quatre et quarante-huit heures après l'expérience, la diminution de pression existait encore chez neuf, et n'avait cessé que chez deux.

On peut conclure de là : 1° Que l'influence du quinquina sur la circulation se fait encore sentir au moins vingt-quatre heures après son introduction dans l'économie animale, et qu'elle a pu, dans les cas observés, entretenir une diminution d'un huitième, d'un septième, d'un quart, d'un tiers, et même d'une moitié de la pression normale ;

2° Que cette influence est bien un effet du quinquina, et non celui de la débilité produite par les souffrances, les malaises et le défaut d'alimentation qui suivent les expériences, puisque dans les soixante-huitième et soixante-dixième expériences, on voit des animaux très affaiblis, très amaigris et presque mourants, donner encore à l'hémodynamomètre la pression normale.

ACTION DES SELS DE QUININE SUR LE SANG LUI-MÊME.

Les analyses chimiques faites par MM. Henry, Lannaux et Follin (1), à l'aide desquelles on a trouvé la quinine dans le sang des animaux auxquels on avait administré cette substance, ne laissent pas de doute sur son passage et sur son séjour dans ce liquide. Durant ce séjour, dont l'observation montre que la durée est assez courte, le quinquina modifie-t-il la constitution du sang ?

On a vu que les médecins d'autrefois attribuaient au quinquina la propriété de cuire, d'épaissir, et enfin de solidifier le sang.

Sans adopter les exagérations et les idées spéculatives des anciens classiques, tous les auteurs de thérapeutique ont regardé l'écorce du Pérou et ses préparations comme jouissant de la propriété de donner de la consistance au sang, d'augmenter sa plasticité et de le rendre plus concrescible.

Cependant, malgré l'unanimité de cette opinion, un médecin du siècle dernier, qui avait fait des expériences à ce sujet, Freind (2), ayant mis en contact, dans des vases, du sang et de la décoction du quinquina, et ayant trouvé qu'après ce contact, le sang était devenu plus fluide, avait prétendu qu'on était généralement dans l'erreur, que le quinquina augmentait la ténuité et la fluidité du sang.

M. le docteur Mêlier (3) a cru, dans ces derniers temps, devoir tirer de quelques expériences faites en sa présence une conclusion analogue à celle de Freind, sauf, toutefois, une variante qui vaut la peine d'être remarquée.

L'auteur de l'*Emménologie* avait trouvé, pour faire cadrer la chose avec sa théorie des emménagogues, que le sang

(1) *Écho du monde savant.*

(2) *Emménologie de Freind*, trad. par Devaux, p. 291 et 307.

(3) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X.

modifié par le quinquina, en même temps qu'il était devenu plus fluide, était aussi devenu plus rutilant et plus artériel que dans l'état normal. M. Mélier, pour la faire cadrer avec son hypothèse de la liquéfaction du sang, eut le bonheur de trouver, au contraire, qu'il était plus noir et plus veineux, ce qui, selon lui, explique tous les effets toxiques des sels de quinine.

Malgré la difficulté de mettre sur le compte d'une même altération du sang, comme l'a fait le médecin que je viens de citer, des états pathologiques aussi opposés que le sont la prostration et les convulsions, la pneumonie et l'infiltration du sang, le tétanos et l'état typhoïde, cette hypothèse n'en a pas moins été admise par M. Monneret (1), qui explique par cette liquéfaction du sang, les pétéchies, les épistaxis et un état typhique qu'il a observés. Elle l'a été également par M. Legroux (2), qui a fait à ce sujet des analyses du sang, sur lesquelles je reviendrai plus loin.

Une substance qui aurait la propriété de liquéfier le sang et d'en détruire la fibrine serait l'un des antiphlogistiques les plus puissants, puisque les recherches de MM. Andral et Gavarret prouvent qu'il existe une relation intime entre l'excès de fibrine du sang et l'état phlegmasique; et si le quinquina, qui jouit incontestablement de la propriété d'affaiblir et de ralentir la circulation, avait en outre la propriété de liquéfier le liquide circulant, ce serait l'antiphlogistique par excellence : on pourrait, avec lui, se passer de la phlébotomie. Et loin d'être une cause de troubles généraux et de mort, comme le pensent quelques-uns de ces messieurs, cette propriété en ferait, au contraire, le plus puissant des remèdes.

Malheureusement, les recherches nombreuses que j'ai faites à ce sujet sont loin de confirmer les espérances qu'on pourrait concevoir.

(1) Mém. déjà cité.
(2) Mém. déjà cité.

Il est très vrai que le sulfate de quinine mis dans un vase, en contact avec du sang, peut le fluidifier; mais cette action n'est pas absolue, elle varie suivant la quantité de sel.

Ainsi, 1 gramme de bisulfate de quinine dissous dans 30 grammes d'eau, ayant été mis en contact avec 30 grammes de sang veineux récemment tiré de la veine, ce sang était, au bout de vingt-quatre heures, complétement liquide, et ne contenait pas même de grumeaux. Examiné au microscope par M. Donné, on a trouvé la plus grande partie des globules complétement détruits, ceux qui restaient étaient déchirés et déchiquetés.

Avec 50 centigrammes mêlés de la même manière, la même quantité de sang est en consistance de sirop ou de gelée, ou bien elle présente un caillot très mou, ou enfin elle est remplie de grumeaux.

Avec 25 centigrammes, le sang n'est plus liquide, mais son caillot est très mou, ou présente l'apparence d'une gelée.

Avec 10 centigrammes, le caillot est encore mou, ou en bouillie liquide.

Avec 5 centigrammes, le caillot est mou, en gelée, ou en grumeaux épais pris en masse.

Avec 25 milligrammes, il n'y a plus de modification appréciable du sang : celui-ci n'offre plus aucune altération visible; il a la fermeté, l'aspect et les propriétés physiques du sang normal.

L'effet est exactement le même sur le sang veineux et sur le sang artériel.

Il résulte de ces expériences, qu'en supposant l'action chimique se passant dans les vaisseaux du corps comme elle se passe dans un vase en repos, il faudrait, en se basant sur une quantité de dix litres de sang, minimum de ce qui existe dans la circulation, il faudrait, dis-je, une dose de 10 grammes de bisulfate de quinine pour rendre le sang très mou, et il en faudrait beaucoup plus pour le liquéfier complétement.

Or, le malade de l'Hôtel-Dieu, qui a servi de point de départ à la théorie de la liquéfaction du sang, et à l'autopsie duquel on a trouvé partout le sang fluide et non coagulé, n'avait pris que 5 grammes de sulfate de quinine neutre et en poudre (1).

La même réflexion s'applique aux expériences de M. Mêlier, dans lesquelles des animaux qui n'avaient pris que 1 gramme de sulfate de quinine avaient le sang aussi liquide que ceux qui en avaient pris 4 et 6 grammes.

La propriété de liquéfier le sang n'est point particulière au sulfate de quinine; tous les alcalis organiques la possèdent, quelles que soient leurs propriétés médicinales: ainsi 30 grammes de sang étant mis en contact soit avec 5 centigrammes de strychnine, soit avec la même quantité de chlorhydrate ou d'acétate de morphine dissous dans 30 grammes d'eau, se retrouvent, au bout de vingt-quatre heures, en consistance de sirop, de gelée, ou de masse grumeleuse noirâtre, exactement comme avec le sulfate de quinine. Or, on n'a jamais songé à expliquer par la liquéfaction du sang les convulsions tétaniques dues à la strychnine et le narcotisme produit par la morphine.

Bien mieux, l'arsenic, dont la propriété stupéfiante est si prononcée, et dont l'effet habituel est la production des sugillations et des ecchymoses dans tous les tissus, phénomènes qui, selon cette théorie, seraient le résultat de la liquéfaction du sang, l'arsenic concrète ce liquide d'une manière non douteuse; car 35 centigrammes d'arsénite de potasse en solution, mis en contact avec 30 grammes de sang, donnent ordinairement lieu à un caillot très dense et très ferme. Dans une des expériences que j'ai faites, le caillot est même devenu très couenneux.

L'azotate de potasse, dont l'action se rapproche tant de celle de la quinine, et qui produit à peu près les mêmes accidents toxiques, mis à la dose de 1 gramme en contact

(1) *Examinateur médical*, obs. de M. de Puysaie.

avec 30 grammes de sang, donne toujours lieu à la formation d'un caillot rutilant et très dense.

Il est donc bien évident : 1° Que l'action chimique des sels de quinine sur le sang ne se passe pas dans les vaisseaux du corps comme dans un vase en repos ; 2° que la liquéfaction de ce liquide organisé, produite dans un vase, ne prouve pas sa liquéfaction dans les vaisseaux, et qu'à supposer même qu'elle s'y fît également, cela ne pourrait pas le moins du monde servir à l'explication des phénomènes pathologiques observés sur le vivant.

Passons maintenant à l'étude des expériences sur les animaux.

M. Mélier, ayant, à l'imitation de M. Magendie, fait prendre du sulfate de quinine à six chiens, et les ayant presque tous vus périr, a trouvé chez ceux qui étaient morts, « le sang liquide, à peine coagulé, et le sérum louche ou mal séparé du cruor, » et il en a conclu que la quinine liquéfiait le sang, liquéfaction qui était la cause des accidents toxiques produits par cet alcaloïde.

J'ai, à mon tour, expérimenté sur une plus grande échelle que ne l'a fait ce médecin, et j'ai obtenu des résultats fort différents des siens. Sur six chiens bien portants auxquels j'avais injecté en une seule fois, dans la veine jugulaire, de 15 décigrammes à 2 grammes de bisulfate de quinine, et qui sont morts aussitôt après l'injection, j'ai constamment trouvé le sang fortement coagulé et offrant un spectacle peu ordinaire : le cœur droit rempli par un caillot dur et de couleur noire, et le cœur gauche distendu par un caillot également fort dur, mais de couleur écarlate.

On peut objecter que, dans ces expériences, le sulfate de quinine n'avait pas encore eu le temps d'agir assez fortement sur le sang, pour être capable de le liquéfier ; mais alors il faut admettre que la liquéfaction du sang n'a pas été la cause de la mort de ces animaux. Au surplus, voici des expériences plus explicites.

Sur onze chiens (expériences 71, 72, 73, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120) dans l'estomac desquels j'ai injecté du bisulfate de quinine à la dose de 2 à 4 grammes, et qui sont morts dans un laps de temps qui a varié de douze heures à quatre jours, on a toujours trouvé le sang contenu dans les cavités du cœur et dans les gros vaisseaux du voisinage, pris en gros caillots; une fois seulement ces caillots étaient mous (exp. 117). Sur six d'entre eux j'ai fait tirer du sang de la jugulaire (exp. 32, 33, 117, 118, 119, 120) dans le moment où la titubation était à son maximum, cinq ou six heures après l'ingestion du sel, et toutes les fois le sang a donné un caillot parfaitement semblable, pour l'apparence et pour la consistance, à celui des saignées qu'on avait eu, chaque fois, la précaution de faire avant l'expérience. Il est même arrivé que des saignées, pratiquées au moment même où les animaux mouraient affaissés, ont donné un sang qui se coagulait le long de la veine jugulaire.

Pour varier l'expérience, et avoir la certitude absolue de l'introduction du sulfate de quinine dans la masse du sang, j'ai injecté dans la veine jugulaire de onze chiens (exp. 5, 8, 11, 14, 15, 47, 48, 49, 50, 78, 79) le sulfate de quinine à la dose de 1 à 2 grammes, ou les extraits de quinquina, à la dose de 4 à 6 grammes : ces animaux périrent après deux jours d'expérience au moins. Six fois j'ai trouvé le sang contenu dans les cavités du cœur en caillots consistants. Chez deux de ces animaux, du sang artériel et du sang veineux, tirés pendant les accidents, s'étaient pris en caillots aussi bien coagulés que l'étaient ceux du sang qu'on avait tiré avant l'expérience. Quatre fois seulement le sang était liquide (expériences 8, 47, 49, 50). Ces expériences ont eu pour témoins M. le docteur Poiseuille, la plupart des élèves de l'hôpital Cochin et plusieurs médecins de Paris qui suivaient mes expériences.

Il ne me paraît pas douteux que la masse des faits directs,

que j'oppose au petit nombre d'expériences faites par M. Mèlier, ne l'emporte sur elles, et il me semble difficile de ne pas reconnaître que quand le sang reste liquide sur le cadavre, cela tient à la nature des accidents éprouvés par les animaux, à leur genre de mort, et non à une action directe et constante de la quinine sur le sang.

Les variations dans la consistance du sang, exprimées par les termes vagues de sang plus ou moins consistant, laissant une certaine indécision dans la question, j'ai pensé qu'il valait mieux faire directement l'analyse du sang.

M. Legroux (1), dans la même pensée, avait fait faire celle du sang de rhumatisants traités par le bisulfate de quinine, et il avait trouvé que sous l'influence de ce traitement, la quantité de fibrine décroissait habituellement de 1 à 2, et même une fois, de 3 millièmes par jour. Il mit cette diminution sur le compte de l'action directe du sulfate de quinine sur le sang, sans remarquer que ce médicament guérissant le rhumatisme, il était inévitable que, par cette raison, la quantité de fibrine, qui y était en excès, n'allât pas en diminuant et ne tendît pas à revenir à son chiffre normal. M. Legroux fait lui-même observer que ses malades guéris après avoir été traités par le sulfate de quinine avaient encore dans le sang une proportion de fibrine plus forte que dans l'état normal, ce qui, assurément, n'est pas une grande preuve en faveur de la propriété défibrinante de ce sel.

J'ai cherché à me mettre à l'abri d'une solution complexe, en expérimentant sur des animaux bien portants que j'ai saignés avant et après leur avoir fait prendre le sulfate de quinine.

Chez les animaux, le sang des différentes portions d'une saignée varie tellement, que j'ai été obligé d'introduire quelques modifications au procédé de MM. Andral et Ga-

(1) Mém. déjà cité.

varret, et de m'arranger de manière à pouvoir opérer sur la même portion de sang.

Je reçois donc le sang dans une capsule à fond plat, pouvant contenir 200 grammes de ce liquide.

Je fais une première pesée de ce sang frais, puis je le couvre soigneusement, en le tenant dans un lieu frais.

Au bout de douze heures, le sang est bien séparé en sérum et en caillot.

A l'aide d'une pipette, j'enlève une quantité déterminée de sérum qui, soumis à l'étude, donne après sa dessiccation, d'une part les matériaux solides qui y étaient dissous, de l'autre le poids de l'eau.

Je prends ensuite le caillot, que je divise en deux parties de poids égal, ce qui me donne le poids du caillot humide.

J'en mets la première moitié dans un nouet de linge à tissu serré, que je soumets avec précaution à un filet d'eau, sous lequel je le malaxe pour en extraire la fibrine qu'on sèche à l'étuve et que je pèse. Le double de ce poids donne celui de la totalité de la fibrine.

L'autre moitié du caillot est mise à l'étuve et séchée, puis pesée; la différence des poids donne la quantité d'eau qui était contenue dans cette moitié du caillot. Le résidu desséché, contenant les globules, la fibrine, les sels et l'albumine du sérum, on en déduit : 1° le poids de la fibrine, qui est déterminé d'avance ; 2° le poids des sels et de l'albumine contenus dans le sérum qui était resté dans le caillot humide, lequel est à l'eau du sérum dans une proportion déterminée par la première pesée du sérum libre. Le reste donne le poids des globules secs.

Le poids de sérum se compose : 1° de la différence entre le poids de tout le sang frais et celui du caillot humide; 2° du double de la différence qui existe entre le poids de la moitié du caillot humide et celui de cette moitié desséchée; 3° du poids de la quantité de sels et albumine que la proportion sus-indiquée fait connaître qu'il existe dans le sérum resté dans le caillot.

Le poids de l'eau se déduit du poids total du sérum, duquel on défalque le poids des sels et de l'albumine indiqué par la proportion ci-dessus.

Voici ces expériences :

Vingt-huitième Expérience.

J'ai fait une bonne saignée à la veine jugulaire d'une chienne du poids de 25 kilogrammes, bien portante et ayant bien mangé. Le sang a donné pour 100 grammes de sang humide :

Fibrine sèche	0gr.,35
Globules secs	12gr.,49
Sels et albumine du sérum. .	7gr.,02
Eau pure	80gr.,14
Total.	100gr,00

Immédiatement après la saignée, j'ai injecté lentement dans la veine jugulaire, du côté du cœur, une solution de 12 décigrammes de bisulfate de quinine. Aussitôt, titubation et agitation telles, que l'animal, cherchant à s'échapper, tombe sur le côté à chaque pas qu'il veut faire, et ne peut se tenir sur les pattes.

Le lendemain, l'animal était remis et avait mangé; j'injectai de nouveau dans la jugulaire une solution de 50 centigrammes de sulfate de quinine, qui produisit à l'instant une légère titubation.

Le troisième jour, l'animal se maintient en bon état; j'injecte de nouveau une solution de 40 centigrammes de ce même sel.

Le quatrième jour, l'animal est bien portant; il continue à manger, et on lui fait une saignée à la jugulaire.

Le sang analysé a donné les résultats suivants, pour 100 grammes de sang humide :

Fibrine sèche	0gr.,68
Globules secs	10gr.,79
Sels et albumine du sérum. .	6gr.,82
Eau pure	81gr.,91

Ainsi, après l'introduction de 21 décigrammes de sulfate de quinine, faite dans le sang graduellement et en quatre jours, ce sang a présenté :

En plus	1gr.,78 d'eau, ou 1/50.
—	0gr.,32 de fibrine, ou le double.
En moins	1gr.,70 de globules, ou 1/6.
—	0gr.,20 de sels et d'albumine.

On ne peut pas dire que l'animal n'était pas saturé de quinine ; car après la saignée j'ai voulu lui injecter dans la jugulaire une solution de 40 centigrammes de ce sel, et il est mort pendant l'injection.

On ne peut pas non plus prétendre que le sang était plus riche, car il contenait plus d'eau et moins de globules que celui qu'on avait tiré avant les expériences. Une seule expérience ne suffisant pas, j'ai dû la répéter, et en voici le résultat.

Vingt-neuvième Expérience.

Après avoir renfermé pendant trente-six heures, afin de le mettre dans les mêmes conditions hygiéniques avant et après la première saignée, un chien de 14 kilogrammes, bien portant et mangeant bien, je lui ai fait faire à la jugulaire une saignée dont le sang a été recueilli et analysé.

Puis j'ai injecté dans cette veine une solution de 1 gramme de sulfate de quinine dans 100 grammes d'eau, ce qui a produit aussitôt une forte titubation.

Chacun des trois jours suivants, j'ai injecté, au matin, une solution de 50 centigrammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau. Chaque jour il y avait de la titubation après l'injection.

Enfin, le quatrième jour, l'animal était un peu faible ; on constatait à l'hémodynamomètre une diminution de pression de 20 à 25 millimètres. Le pouls marquait 110.

On fit alors une saignée de la jugulaire, dont le sang fut analysé comme le premier.

Analyse comparative du sang des deux saignées pour 100 grammes.

	Avant l'action du sel de quinine.	Après l'action du sel.	Différence.		
Fibrine sèche.	0gr.,34	0gr.,82	En plus,	0gr.,48,	plus du double.
Globules . . .	16gr.,80	11gr.,71	En moins,	4gr.,89	1/4
Sels et album.	8gr.,42	7gr.,27	En moins,	1gr.,25	1/6
Eau pure . . .	74gr.,44	80gr.,00	En plus,	5gr.,50	1/16
	100gr.,00	100gr.,00			

Ce chien et le suivant ont été sacrifiés immédiatement après la seconde saignée, pour savoir si l'on ne trouverait pas dans leurs organes une phlegmasie qui rendrait compte de l'excès de fibrine observé, et l'on n'en a pas trouvé. Tous les organes étaient à l'état sensiblement normal ; les vaisseaux étaient blancs à l'intérieur.

Comme, à la rigueur, on pourrait supposer que la plaie qu'on est obligé de faire pour découvrir la veine jugulaire et y pratiquer des injections aurait pu provoquer de l'inflammation dans les tissus voisins des incisions, et déterminer un certain degré d'excitation dans le système vasculaire, j'ai cherché à me mettre à l'abri de cet inconvénient en introduisant le sulfate de quinine dans l'estomac.

Trentième Expérience.

J'ai fait une saignée de la jugulaire à un chien fort et en bon état, puis au moyen d'une sonde j'ai injecté dans l'une des narines une solution de 1 gramme de bisulfate de quinine dans 150 grammes d'eau; l'œsophage a été lié aussitôt.

Au bout de quinze à vingt minutes, titubation dont l'intensité va croissant. La ligature est retirée au bout de quatre heures, et l'on fait boire l'animal.

Chacun des deux jours suivants on injecte par le même moyen, et avec les mêmes précautions, 75 centigrammes de bisulfate de quinine dans 120 grammes d'eau, et chaque fois on produit de la titubation.

Enfin, le troisième jour, l'animal est affaibli, amaigri, et mange à peine. On lui pratique une saignée de la jugulaire.

Analyse comparative du sang des deux saignées.

	Avant.	Après.	Différence.
Fibrine sèche. . .	0gr.,25	1gr.,10	4 fois plus.
Globules	15 ,70	12 ,16	1/5e en moins.
Sels et albumine .	8 ,17	8 ,02	en moins, une fraction.
Eau.	75 ,88	78 ,62	1/24e en plus.

Cette analyse offre des résultats concordant en tout point avec les deux précédentes.

Mais il reste encore, dans cette expérience, l'objection de l'inflammation que peut produire la ligature de l'œsophage.

J'ai voulu lever cette difficulté dans l'expérience suivante, que j'ai cherché à rendre aussi complète et aussi concluante qu'il m'a été possible.

Trente et unième Expérience.

Le 26 août, j'ai fait une saignée à la veine jugulaire d'un chien de 19 kilogrammes, vigoureux et en bon état.

Puis j'ai injecté dans l'estomac à jeun, au moyen de la sonde œsophagienne introduite par les narines, une solution de 12 décigrammes de sulfate de quinine dans 100 grammes d'eau tiède. On n'a pas lié l'œsophage, mais on s'est assuré, par une surveillance attentive, que l'animal n'avait pas vomi. Il n'y a pas eu de titubation sensible au moment de l'expérience.

Chacun des quatre jours suivants, j'ai injecté de la même manière une solution de 15 décigrammes, les deux premiers jours, et de 2 grammes, les jours suivants, de bisulfate de quinine dans 100 grammes d'eau.

Le quatrième jour, l'animal était affaissé, amaigri; ses mouvements étaient lents, il avait de la titubation, ne mangeait plus, restait couché, et offrait complétement l'aspect des animaux fortement influencés par les sels de quinine.

Au cinquième jour, on lui pratiqua une saignée de la veine jugulaire, le sang fut mis à part et analysé.

Alors on laissa se remettre ce chien, qu'on exposa dans un jardin au soleil, où il se rétablit, et finit par manger.

Au bout de quinze jours de ces soins, l'animal était bien remis, et il paraissait être à peu près à l'état normal.

Je lui fis une troisième saignée de la jugulaire, dont le sang fut recueilli et analysé.

Puis on le remit au sulfate de quinine. On lui en injecta 2 grammes au moyen de la sonde, et chacun des deux jours suivants on fit une injection de la même quantité de sel.

L'animal redevint triste, titubant, refusant de manger, et le dernier jour il fut pris d'accès intermittents de convulsions qui se répétèrent fréquemment durant toute la journée. Vers le milieu du jour, et pendant les accès convulsifs, on fit à la jugulaire une quatrième saignée dont le sang fut encore analysé comme les précédents.

Deux heures après l'animal est mort dans l'affaissement.

A l'examen du cadavre, on a trouvé une injection très modérée de la pie-mère, la substance du cerveau à l'état normal, l'un des poumons sain, l'autre, du côté du décubitus, un peu engoué sur le côté; le cœur, distendu par de gros caillots très denses, qui, à droite, se prolongeaient en lanières fibrineuses dans l'artère pulmonaire. L'estomac était blanc à l'intérieur.

Analyse comparative des quatre saignées.

	1re SAIGNÉE. Avant le sulfate de quinine.	2e SAIGNÉE. Après l'introduction de 8 gr. de ce sel en 5 jours.	3e SAIGNÉE. Après 15 jours de repos.	4e SAIGNÉE. Après 6 gr. de sel en 3 jours.
Fibrine	0gr.,12 (1)	1gr.,31	0gr.,53	0gr.,58
Globules.	17 ,39	11 ,50	7 ,62	4 ,29
Sérum et albumine .	7 ,00	8 ,88	8 ,26	10 ,28
Eau pure	74 ,66	78 ,31	83 ,59	84 ,85
	100gr.,00	100gr.,00	100gr.,00	100gr.,00

On voit, dans cette expérience, que j'ai variée autant que possible, et dans laquelle j'ai cherché à me mettre à l'abri de toute objection, la confirmation des expériences précédentes. Le chiffre de la fibrine augmente après chaque administration de sulfate de quinine, et il baisse après chaque suspension du sel.

Ainsi, il a augmenté dans une proportion énorme après la première ingestion de ce sel, puis il a baissé de moitié malgré un long repos, une bonne exposition à l'air, et une bonne alimentation, et enfin il s'est relevé un peu, après une nouvelle ingestion du sel, à laquelle l'animal a succombé.

Il résulte donc de ces quatre expériences qui offrent entre elles une concordance, garantie précieuse de leur exactitude :

1° Que toujours le chiffre de la fibrine a augmenté après la prise du sulfate de quinine dans une proportion considérable, et a diminué quand on l'a interrompue ;

2° Que toujours le chiffre des globules a été en diminuant ; fait que je n'attribue pas d'une manière exclusive au sel de quinquina, puisque dans la dernière expérience, cette diminution a été croissant pendant la période dans

(1) Ce chiffre est trop faible; cette seule fois ce fut un élève qui sépara la fibrine ; je m'aperçus trop tard de ce qu'il faisait, et je m'assurai qu'il en avait laissé échapper peut-être la moitié, de sorte que, pour plus d'exactitude, il faut en porter le chiffre au double.

laquelle l'animal n'en prenait plus; cette diminution a été d'un quart à un sixième;

3° Que toujours aussi, la quantité de l'eau du sang a été croissant dans une faible proportion (d'un vingtième à un cinquantième); or comme cette augmentation s'est produite dans les mêmes circonstances que la diminution des globules, on peut aussi l'attribuer, en partie, au dépérissement que les animaux éprouvent toujours après les expériences, et en partie au sulfate de quinine.

4° Enfin, que le chiffre des sels et de l'albumine ayant oscillé dans une si faible proportion, que ces variations peuvent être considérées comme nulles, l'administration des sels de quinine paraît n'avoir pas une influence bien notable sur ces éléments du sang.

Si de l'expérimentation, on passe à l'observation des faits pathologiques, on obtient des résultats parfaitement concordants avec les précédents.

Ainsi, dans tous les cas où j'ai fait saigner des rhumatisants traités par le sulfate de quinine, j'ai constamment trouvé le sang bien coagulé et recouvert d'une couenne assez épaisse : chez une malade qui avait pris, pour un rhumatisme aigu, 58 grammes de sulfate de quinine, une petite saignée faite aussitôt après la cessation de l'emploi du quinquina, donna une proportion de fibrine supérieure de 20 pour 100 à la proportion normale. M. Legroux convient lui-même, ainsi qu'on l'a vu, qu'après la guérison des rhumatisants, par le moyen du sulfate de quinine, il existe encore dans le sang une proportion de fibrine plus forte que que celle de l'état normal. D'un autre côté, sur six malades qui succombèrent pendant qu'ils prenaient le sulfate de quinine à haute dose, et pendant qu'ils étaient fortement influencés par ce médicament, une seule fois on a trouvé le sang fluide, ce fut chez le malade de l'Hôtel-Dieu; une autre fois, le sang était en caillots mous; dans les quatre autres cas, les caillots avaient une consistance normale.

La diminution du nombre des globules, indiquée par

l'expérimentation, se retrouve également chez quelques malades. Ainsi, j'ai vu quelques rhumatisants traités pendant plusieurs jours, par le sulfate de quinine, à des doses de 3 et 4 grammes, chez lesquels, outre la titubation et le collapsus, il était survenu une teinte couleur de cire à la peau, une pâleur des gencives et des lèvres, et un refroidissement de la surface du corps, état anémique qui s'est facilement dissipé. M. Legroux s'est certainement trompé, quand après une seule analyse du sang, faite chez un rhumatisant guéri, il en a conclu que la quinine avait la propriété d'augmenter la proportion des globules du sang. Il a évidemment pris l'effet pour la cause : car, d'une part, le teint pâle des rhumatisants devient plus rosé quand le rhumatisme étant guéri par un moyen quelconque, l'hématose, auparavant troublée, a pu, de nouveau, se faire régulièrement; et d'autre part, le sulfate de quinine imprime aux organes digestifs de beaucoup de rhumatisants détériorés depuis longtemps, une activité telle, qu'il se développe un appétit vorace, duquel résulte un surcroît forcé d'alimentation et une hématose plus riche qu'avant la maladie.

Enfin, si dans les expériences on a vu constamment augmenter la proportion de l'eau du sang, on observe quelquefois la même chose chez les malades. Ainsi, j'ai vu, chez deux rhumatisants traités par le sulfate de quinine à 3 et 4 grammes par jour, une infiltration des membres et une collection de liquide dans les séreuses du thorax et de l'abdomen, se produire très rapidement en même temps qu'une sorte d'état anémique. Cette diathèse séreuse s'est promptement dissipée. Chez un certain nombre de malades rhumatisants traités par le sulfate de quinine, on rencontre, dans les carotides, après la guérison, un léger susurrus hydroémique.

Ainsi, l'observation et l'expérience se réunissent pour démontrer que le sulfate de quinine ne liquéfie pas directement le sang, et qu'au contraire la quantité de la fibrine en est augmentée d'une manière notable; que par conséquent

toutes les inductions qu'on avait tirées de cette prétendue liquéfaction, tombent d'elles-mêmes.

Quant à la diminution du nombre des globules, et à l'augmentation de la proportion du sérum, les études ne donnent rien d'assez positif pour qu'on puisse établir entre elles et le sulfate de quinine une relation aussi déterminée.

L'augmentation du chiffre de la fibrine par l'action de la quinine n'empêche pas que, dans certains cas, on ne trouve le sang liquide et mal coagulé chez les animaux auxquels on a fait prendre du sulfate de quinine à haute dose ; cela a lieu quand, par l'effet de l'action de ce sel, les animaux s'affaissent, restent dans l'immobilité et cessent de manger ; leur respiration se ralentissant, le cœur ne chasse plus le sang que faiblement, leur corps se refroidit; il n'est pas extraordinaire alors qu'avec une pareille hématose, le sang ne puisse se trouver liquide sur le cadavre, comme on le trouve dans les saignées, chez les sujets faibles ou affectés de forte dyspnée.

On a vu plus haut que l'azotate de potasse concrétait le sang avec lequel on le met en contact. Or, M. Nonat a vu périr en quelques heures, dans un état de collapsus asphyxique, un homme qui avait pris par mégarde 31 grammes de ce sel dans une potion, au lieu de 1 gramme par litre de tisane, qui avait été prescrit. A l'autopsie, on trouva le sang liquide et noir, la pie-mère, les poumons et les muqueuses injectées en noir.

Il reste maintenant à déterminer le mode d'agir sur la circulation, des autres parties composantes du quinquina.

DE LA CINCHONINE.

Comme à raison de la rareté croissante de la quinine, la cinchonine qui est assez abondante, est appelée à suppléer à cette pénurie imminente, c'est elle dont l'étude offre, après celle de la quinine, le plus d'intérêt.

Je commence par les expériences sur les animaux.

Trente-deuxième Expérience.

Sur un fort chien de 20 kilogrammes, l'hémodynamomètre donnant les hauteurs suivantes :

65 à 70 millimètres.	65 à 85 millimètres.
75 à 80 —	70 à 80 —

Pression moyenne, 76 millimètres 1/4; amplitude des oscillations, 10 millimètres.

J'ai injecté dans la veine jugulaire une solution de 2 grammes de cinchonine bien pure, dans 70 grammes d'eau distillée mêlée d'acide sulfurique afin de favoriser la dissolution.

A peine la première moitié de l'injection avait-elle pénétré, que l'hémodynamomètre n'a plus marqué que de 50 à 55 millimètres, et de 40 à 45 millimètres.

Au bout de deux minutes, le reste de la solution a été injecté, alors l'hémodynamomètre a successivement donné 35, 30, 25, 20 et 10 millimètres (en quelques instants).

L'animal s'affaissa, resta sans mouvement, le corps flasque, n'ayant plus que des mouvements respiratoires très lents, et un pouls qui pouvait à peine se sentir à la carotide dénudée.

Après deux ou trois minutes de ce collapsus, il survint des mouvements convulsifs, presque continus; bornés d'abord aux membres inférieurs, ils s'étendirent bientôt à tout le corps.

J'injectai alors, dans la veine jugulaire, un demi-litre d'eau dans le but de délayer le sang; les convulsions continuèrent avec la même intensité, mais elles devinrent intermittentes et finirent par cesser au bout de deux heures et demie à trois heures.

Le lendemain, vingt-quatre heures après l'expérience, l'animal paraissait remis; il était assez fort, et l'hémodynamomètre donnait de 70 à 75 millimètres, pression un peu moindre que celle qui existait avant l'expérience.

Les jours suivants, l'animal, bien rétabli et assez vigoureux, donnait à l'hémodynamomètre de 70 à 75 millimètres, et de 80 à 85 millimètres. Le cœur avait conservé sa force primitive.

Trente-troisième Expérience.

Sur un chien de 12 kilogrammes, de force moyenne, l'hémodynamomètre marquant une pression moyenne de 84 millimètres 1/6e, et une amplitude d'oscillations de 11 à 12 millimètres.

J'ai injecté en deux fois, dans la veine jugulaire, une solution de 2 grammes de cinchonine dans 90 grammes d'eau acidulée; à peine la

première moitié de l'injection avait-elle pénétré, que l'hémodynamomètre a marqué successivement 60, 55, 40, 35 et 25 millimètres; point d'agitation.

Au bout de quelques minutes on continua l'injection, et l'hémodynamomètre marqua 25, 20, 15 et 10 millimètres. A ce moment, l'animal mourut comme par le sulfate de quinine sans la moindre secousse, sans le moindre mouvement, et les yeux restés ouverts comme auparavant.

L'expérience n'a pas duré deux minutes.

A l'examen du cadavre, on trouvait une injection modérée des gros vaisseaux de la pie-mère, les poumons à l'état normal, le cœur n'ayant plus que de légers frémissements du ventricule droit; les cavités droites distendues par le sang, tandis que les cavités gauches étaient contractées et presque vides.

Cette expérience a été répétée une fois sur un troisième chien, et a donné le même résultat. (34e expérience.)

Sur trois autres chiens (expériences 35, 36 et 37e) qui avaient été déjà soumis à d'autres expériences, qui étaient affaiblis et auxquels j'ai injecté, chez l'un, 1 gramme, chez le deuxième 14 décigrammes, et chez le troisième 2 grammes, de cinchonine en solution dans 90 grammes d'eau acidulée, constamment le résultat a été le même que dans les deux expériences précédentes. La mort a eu lieu brusquement par le fait de la cessation des mouvements du cœur, sans aucune agitation, sans la moindre contraction convulsive.

Les lésions cadavériques étaient les mêmes, et quand on attendait le refroidissement du corps, on trouvait le sang complétement coagulé.

Enfin dans une dernière expérience j'ai pu injecter une quantité assez considérable de cinchonine.

Trente-huitième Expérience.

Sur un chien de force moyenne, et de 9 kilogrammes, l'hémodynamomètre ayant donné une pression moyenne de 61mm,50 et une amplitude d'oscillations de 31 millimètres;

J'ai injecté dans la jugulaire, en trois fois, une solution de 4 grammes de cinchonine pure et blanche, dans 120 grammes d'eau acidulée.

Après l'injection du premier tiers de la solution, la pression a augmenté ; elle fut de 73 millimètres.

Quelques minutes après on injecta le second tiers, et elle ne fut plus que de 64 millimètres.

Au bout de quelques minutes on injecta le dernier tiers ; alors l'hémodynamomètre ne marqua plus que de 40 à 45 millimètres. A ce moment, l'animal était dans un collapsus complet avec immobilité et flaccidité du corps ; il n'avait plus que quelques faibles mouvements de la respiration, et un pouls très petit et très fréquent.

Cet état dura un quart d'heure, après lequel il survint des convulsions générales avec des alternatives de roideur et de flaccidité des membres.

Quand l'accès convulsif fut terminé, l'animal voulut se relever ; mais il était chaque fois pris de secousses convulsives. Ces attaques continuèrent toute la journée avec de courtes intermittences, et se terminèrent par un état de roideur presque tétanique, dans lequel la tête était portée en arrière, le col relevé et les membres roides.

Le lendemain, il n'y avait plus de convulsions ni de rigidité, mais de l'abattement sans titubation, et de la lenteur dans les mouvements. Les pupilles étaient normales et le pouls avait beaucoup de fréquence.

Le troisième jour, l'état de l'animal était le même, l'affaiblissement et la maigreur étaient extrêmes, et cependant l'hémodynamomètre indiquait une pression à peu près normale.

La mort eut lieu le quatrième jour.

Examen du cadavre après vingt-quatre heures. On trouva une injection très forte de la pie-mère, avec une teinte rosée uniforme ; point d'opacité de l'arachnoïde ; une rougeur de la partie la plus superficielle de la substance corticale du cerveau ; les poumons souples et d'un rose pâle ; le cœur était mou, contenant une petite quantité de sang demi-fluide ; la membrane interne des grosses artères et des grosses veines blanches ; l'estomac qui contenait des aliments, de teinte uniformément rosée à la face interne, et la face interne des intestins, où se trouvaient un tænia et des lombrics, rosée à l'endroit où étaient les entozoaires, mais blanche ailleurs.

Il résulte évidemment de ces expériences :

1° Que la cinchonine exerce sur le cœur une action de même genre que celle de la quinine ; en effet, on lui voit diminuer la pression dans les artères, ainsi que l'amplitude des oscillations que le sang artériel fait faire à la colonne de l'hémodynamomètre, et même arrêter brusquement les battements du cœur, comme le font les sels de quinine.

2° Que cette puissance est inférieure à celle de la quinine. J'ai constaté, que sur quatre chiens, dont trois avaient eu 2 grammes; et un, 4 grammes de cinchonine, deux seulement sont morts tout de suite, tandis que tous les animaux auxquels on injectait pareille dose de sulfate de quinine, sont constamment morts pendant l'injection ; et que sur trois autres animaux déjà affaiblis par d'autres expériences, la mort n'a eu lieu qu'après l'injection de 1 gramme, de 14 décigrammes et même de 2 grammes de cette substance, tandis qu'avec le sel de quinine il avait suffi de 50 centigrammes, et au plus d'un gramme, pour produire en pareil cas la mort instantanée. On peut induire de là que la puissance dépressive du sulfate de cinchonine est inférieure d'un tiers à celle du sulfate de quinine.

Je n'ai encore eu que peu de fois l'occasion de prescrire le sulfate de cinchonine à des malades atteints d'affections pyrétiques, néanmoins j'ai pu l'administrer dans neuf cas de rhumatisme polyarticulaire aigu d'intensité moyenne.

Voici le tableau des modifications qui se sont opérées dans la circulation :

Doses du sulfate de cinchonine.	Pouls avant le traitement.	1er jour après le traitement.	2e jour.	3e jour.	4e jour.	Chiffre du minimum du pouls.
3,50 à 4 gr. par jour .	96	92	88	»	»	84
3 et 4 grammes . . .	80	70	68	56	»	52
3 grammes.	92	84	80	72	»	»
2 grammes et 2gr.,50.	86	80	80	»	»	»
2 grammes.	96	94	88	90	94	70
15 décigrammes . . .	92	84	86	84	84	80
15 — . . .	94	92	84	80	72	72
15 — . . .	94	80	70	58	56	50
15 — . . .	120	102	86	72	»	72

Il est aisé de constater par ces chiffres l'existence d'une diminution graduelle de la fréquence du pouls. Cette diminution n'a pas toujours été le résultat de la décroissance des phénomènes du rhumatisme, car chez près de la moitié des malades, en raison de la faiblesse de la dose de sulfate

de cinchonine, l'amendement n'avait pas été d'abord très notable et la maladie était restée stationnaire.

Par conséquent, les sels solubles de cinchonine ralentissent le pouls de la même manière que les sels de quinine.

DE LA QUINIDINE.

Ayant un point de repère dans l'action de la quinine et dans celle de la cinchonine, pour y rapporter l'action de la quinidine, il était inutile d'étudier cette dernière à l'aide des expériences sur les animaux. J'ai donc pu me borner à l'observer sur l'homme malade, pour en tirer des notions suffisantes.

J'ai administré le sulfate de quinidine parfaitement pur, en dissolution dans une potion gommeuse simple, à plusieurs malades atteints de fièvre typhoïde d'une intensité moyenne.

Voici les changements que cette médication a produits dans la circulation :

N° 1. Le pouls était à 100; on administre 2 grammes de sulfate de quinidine, pris par cuillerées en huit heures; le lendemain, le pouls était à 86.

N° 2. Pouls à 104; sulfate de quinidine, 2 grammes : pouls à 94; deuxième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 80; pendant trois jours, suspension de la quinidine; le pouls revient à 112; on rend l'alcaloïde deux jours de suite, à 2 grammes par jour, et le pouls descend à 104 et à 106; on suspend de nouveau le médicament, et le pouls revient à 104 et à 112, les symptômes typhoïdes ayant en partie cédé dès les deux premiers jours.

N° 3. Pouls à 88; sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 80; deuxième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 84; suspension de l'alcaloïde, et successivement pouls à 80, 84, 96; on rend le sulfate de quinidine, 2gr.,50, et le lendemain pouls à 86; les jours suivants, le malade entre en convalescence.

N° 4. Pouls à 84; sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 80; deuxième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 70; le troisième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 78; suspension de l'alcaloïde pendant un jour, pouls à 76; on rend le sulfate, et le lendemain pouls à 64; on le suspend de nouveau, et aussitôt pouls à 70, quoique le malade entrât en convalescence.

N° 5. Pouls à 86; sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 72; deuxième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 72; troisième jour, sulfate de quinidine, 2 grammes, pouls à 76; suspension de l'alcaloïde, et alors, sans que la fièvre s'aggravât notablement, pouls à 84, 86, 96, etc.

N° 6. Pouls à 120; sulfate de quinidine, 2gr.,50, le lendemain, pouls à 114; deuxième jour, sulfate de quinidine, 2gr.,50, pouls qu'on ne peut compter à cause de sa petitesse.

N° 7. Pouls à 72; sulfate de quinidine, 1gr.,50, pouls à 76; deuxième jour, sulfate de quinidine, 1gr.,50, pouls à 76; troisième jour, sulfate de quinidine, 1gr.,50, pouls à 72; quatrième jour, même prescription, pouls à 64; on suspend la médication, et les jours suivants, pouls à 68-70.

En résumant ces faits, on trouve que sur sept malades le pouls a baissé le lendemain de la première administration du sulfate de quinidine, à la dose de 2 grammes par jour, chez six, deux fois de 14 pulsations à la minute, et chez les autres, de 10, de 8, de 6 et de 4 pulsations;

Que le lendemain de la deuxième dose du sel de quinidine, sur six malades, le pouls avait baissé chez un, de 14 pulsations à la minute; chez un deuxième, de 8 pulsations; était resté le même que le premier jour chez deux, et avait augmenté chez les deux derniers;

Que chez quatre malades chez lesquels on avait suspendu la médication quinique, pour se borner à l'expectation; chez trois le pouls était remonté de 32, de 12 et de 8 pulsations;

Que chez ces quatre malades le sulfate de quinidine ayant été rendu, dès le lendemain, le pouls avait baissé de nou-

veau chez trois de 12, de 10 et de 8 pulsations à la minute;

Que tous les malades dont le pouls a été compté après la cessation complète de la médication quinique, le pouls, s'était relevé de 8 à 16 pulsations à la minute ;

Qu'enfin, une seule malade, le n° 7, n'a présenté de diminution du pouls qu'à la quatrième dose de quinidine.

Ces faits, réunis à ceux qui seront rapportés plus loin, indiquent dans le sulfate de quinidine une influence sur la circulation à peu près égale à celle qu'exerce le sulfate de quinine.

Les effets produits sur la circulation par la cinchonidine, la cinchonicine et la quinicine, substances qui n'ont d'intérêt que pour le chimiste et qui ne sont d'aucun usage pour le thérapeutiste, n'ont été de ma part l'objet d'aucune étude.

DE L'EXTRAIT MOU DE QUINQUINA.

Cette préparation est, comme on le sait, faite avec les écorces de quinquina mises en décoction dans l'eau bouillante; par conséquent elle doit contenir une partie des matériaux solubles dans l'eau : quinine, cinchonine, tannin, kinate de chaux, rouge cinchonique, et avoir nécessairement de l'activité.

Trente-neuvième Expérience.

Sur un fort chien, de 9 kilogrammes, l'hémodynamomètre indiquant une pression moyenne de 75 millimètres 1/6e, l'amplitude des oscillations étant de 13 à 14 millimètres, le pouls à 100 pulsations, et la respiration à 44 inspirations à la minute ;

J'ai injecté lentement, et en une seule fois, une dilution de 4 grammes d'extrait mou de quinquina dans 120 grammes d'eau tiède.

Aussitôt l'hémodynamomètre a marqué de :

25 à 30 millimètres.	20 à 25 millimètres.

pendant huit à dix minutes qu'a duré l'expérience.

Alors il y avait un extrême affaissement; l'animal, couché sur le côté,

ne faisait point d'efforts pour se mouvoir, la respiration était haute et pénible, le pouls était tombé à 92, la respiration était restée à 44.

La mort a eu lieu deux heures après l'expérience.

A l'autopsie, on trouva les lésions ordinaires, le cœur contracté, contenant quelques caillots de sang dans ses cavités, et les poumons point engoués, mais rouges.

Quarantième Expérience.

Sur un fort chien, de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre indiquant une pression moyenne de 96 millimètres 1/4, et une amplitude d'oscillations de 37 millimètres, le pouls étant à 64;

J'ai injecté dans la veine jugulaire, lentement et en une seule fois, une dilution de 4 grammes d'extrait mou de quinquina dans 100 grammes d'eau tiède.

Aussitôt après l'injection, l'hémodynamomètre donne graduellement :

70 à	75	millimètres.	60 à	55	millimètres.
50	45	—	45	40	—
40	35	—	35	36	—
30	25	—	25	20	—
21	22	—			

Pouls de la carotide à 120 pulsations très faibles.

L'animal tomba couché à plat, comme ivre-mort, les pupilles très dilatées; il n'essaya pas même de se tenir quand on le mit sur ses pattes.

Au bout de quinze à vingt minutes, il se releva et fut très chancelant; l'hémodynamomètre indiqua une pression moyenne de 70 millimètres.

Le lendemain l'animal commençait à marcher, mais il était très faible et paraissait n'avoir pas mangé.

Quarante et unième Expérience.

Sur un animal fort, j'ai graduellement injecté une dilution de 5 grammes d'extrait mou de quinquina dans 100 grammes d'eau.

Aussitôt que l'injection de la première portion de la dilution eut été terminée, l'hémodynamomètre a indiqué des hauteurs successivement décroissantes de 60 à 20 millimètres.

Au bout de quelques minutes, on injecta le reste, et la hauteur de l'hémodynamomètre n'alla plus qu'à 10 millimètres; l'animal était affaissé, ne rendait plus que de profonds soupirs, et la mort eut lieu au bout de sept à huit minutes.

A l'autopsie, on a trouvé les mêmes lésions qu'avec le sulfate de quinine.

Il résulte de ces faits, 1° que l'extrait mou de quinquina exerce, sur la circulation, le même genre d'action que celle qu'exerce le sulfate de quinine ; 2° que cette action est beaucoup moins énergique, puisque dans les deux premières expériences on n'a obtenu, avec 4 grammes de cet extrait, que des effets analogues à ceux que donne le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme; par conséquent le rapport de leur puissance serait comme 1 est à 4.

C'est à peu près dans cette proportion que se prescrivent les doses de cet extrait lesquelles sont de 1 à 4 grammes en vingt-quatre heures.

DE L'EXTRAIT SEC DE QUINQUINA.

Cette préparation faite à l'eau froide, ne contenant guère que les parties les plus solubles des écorces, ne doit renfermer qu'une petite partie de quinine ou de cinchonine, un peu de tannin, de matières colorantes, et de la gomme.

Quarante-deuxième Expérience.

Sur un chien assez fort, de 13 kilogrammes, l'hémodynamomètre indiquant une pression moyenne de 96 millimètres 3/10, le pouls à 96, la respiration à 28 ;

J'ai injecté dans la veine jugulaire, en une seule fois, une dilution de 6 grammes d'extrait sec de quinquina dans 120 grammes d'eau tiède.

Aussitôt après l'injection, l'hémodynamomètre a donné de :

50	à 60	millimètres.	45	à 50	millimètres.
45	65	—	65	80	—
65	85	—	65	90	—

Pression moyenne, 65 millimètres 5/12.

Au bout de huit à dix minutes, l'hémodynamomètre indiquait de 70 à 90 millimètres.

Après l'expérience il n'y avait aucune titubation ; l'animal conservait toute son agilité.

Quarante-troisième Expérience.

Sur un fort chien, de 21 kilogrammes, l'hémodynamomètre indiquant une pression moyenne de 85 millimètres 5/8, le pouls à 65 ;

J'ai injecté dans la veine jugulaire, lentement et en une fois, une dilution de 10 grammes d'extrait sec de quinquina dans 120 grammes d'eau tiède.

Aussitôt après l'injection, l'hémodynamomètre a indiqué de :

75 à 80 millimètres. | 70 à 72 millimètres.

La pression avait, par conséquent diminué ; puis, au bout de quelques minutes, le cœur a repris de l'énergie, et l'hémodynamomètre a indiqué une pression moyenne de 98 millimètres 3/4, et une amplitude très grande des oscillations.

Au bout de quelques minutes, la circulation reprit plus de calme, et l'hémodynamomètre n'indiquait plus qu'une pression moyenne de 90 millimètres.

L'animal n'éprouvait pas de titubation, il était seulement un peu moins vif qu'avant l'expérience.

Ces expériences montrent que l'extrait sec de quinquina n'exerce sur le cœur qu'une action débilitante très faible et très passagère; elles font voir, en outre, qu'au bout de quelques instants le cœur reprend de la force, et possède à peu près la même puissance qu'avant l'injection.

Les observations faites sur les malades donnent des résultats parfaitement concordants avec ceux que fournit l'expérience.

J'ai administré, chez une vingtaine de malades, l'extrait sec de quinquina à des doses qui ont été graduellement élevées de 4 à 15 grammes en solution, dans une potion de 120 grammes, prise en quatre heures. Les malades étaient, les uns des sujets atteints de fièvre typhoïde, de forme adynamique; les autres, des jeunes filles affectées de chlorose, soit simple, soit avec hystérie.

Les chlorotiques ont été observées quelques instants après avoir pris toute la potion et le lendemain; le pouls qui, chez elles, était en moyenne de 60 à 70, avant l'emploi du médicament, ne s'est que très rarement élevé de 4 à 5 pulsations, quoique le médicament eût été continué au moins

dix à douze jours de suite, en augmentant chaque jour de 1 gramme, jusqu'à arriver à 16 grammes. Chez les sujets atteints de fièvre typhoïde, dont le pouls était accéléré, l'accélération n'a pas été non plus sensiblement augmentée.

En résumé, il m'a été impossible de constater dans la circulation, le moindre effet de la part de l'extrait sec de quinquina.

Les matières colorantes du quinquina étant les analogues du tannin, on peut admettre, sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'expérimentation, qu'elles doivent exciter modérément la circulation et donner au sang plus de plasticité. Ce sont de doux toniques.

La gomme et l'amidon n'ont pas, comme on le sait, et comme le montre l'action de l'extrait sec, de propriété appréciable sur le pouls.

Enfin, le kinate de chaux est un corps à peu près inerte; l'acide dégagé de son sel n'a qu'une légère saveur acidule analogue à celle de l'acide malique, et quand on le goûte, combiné avec la chaux, on ne lui trouve plus de saveur appréciable. Ce sel ne joue donc aucun rôle dans la circulation.

Je n'ai pas cru devoir soumettre à l'expérimentation la teinture et le vin de quinquina, parce que ces préparations contenant des substances dont les propriétés sont différentes de celles du quinquina lui-même, les effets produits ne pouvaient plus être simples, ni donner des résultats bien utiles par l'expérimentation.

Il existe donc dans le quinquina trois sortes de matériaux; les uns, tels que les alcaloïdes, ont la propriété de diminuer l'activité de la circulation; les autres, tels que les rouges cinchoniques, le tannin, le principe amer, ont au contraire la faculté de maintenir ou d'augmenter, quoique à degré modéré, cette activité; et enfin les derniers, tels que le kinate de chaux, les gommes, l'amidon, le ligneux, n'ont aucune influence directe sur elle.

Ces divers ordres de matériaux se trouvent dans l'écorce de quinquina en proportions diverses, mais néanmoins telles, que quand celle-ci n'a subi aucune altération dans la préparation médicamenteuse sous la forme de laquelle on l'administre, c'est la propriété d'abaisser la puissance de la circulation qui domine.

On verra, dans la quatrième partie de l'ouvrage, que, suivant que la préparation que l'on fait subir au quinquina met en prédominance tel ou tel ordre de matériaux, on fait dominer la propriété correspondante, de sorte qu'on peut à volonté obtenir du quinquina des effets débilitants ou des actions excitantes; mais on y verra aussi que, dans la majeure partie de ces préparations, ce sont les effets débilitants qui prédominent.

CAUSES DE L'INFLUENCE DES ALCALOÏDES DU QUINQUINA SUR LA CIRCULATION.

L'action débilitante que les alcaloïdes du quinquina exercent sur la circulation étant démontrée, il s'agit de rechercher si cette action est un effet commun à toutes les substances délétères; si elle est le résultat d'une influence exercée sur l'encéphale, dont cette action débilitante ne serait plus que l'effet secondaire; ou si enfin elle dépend d'une influence directe exercée sur le cœur (1).

(1) Cette marche paraît longue, mais il est impossible de l'abréger sans nuire à la preuve du fait, et je la regarde comme d'autant meilleure, que M. Gosselin a suivi le même procédé de raisonnement, dans un travail important qu'il fait paraître en décembre 1848 sur les propriétés anesthésiantes du chloroforme. Mes expériences datent de 1843.

HYPOTHÈSE D'UNE ACTION DÉLÉTÈRE.

Il est rationnel de supposer que les poisons qui tuent rapidement, en arrêtant en un instant toutes les actions de la vie, puissent commencer par arrêter celles qui président à la circulation. C'était à l'expérimentation à répondre à cette supposition.

Quarante-quatrième Expérience.

Sur un chien de 17 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de 70 à 90 millimètres;

J'ai injecté dans la veine jugulaire une solution de 5 centigrammes d'extrait alcoolique de noix vomique dans 64 grammes d'eau tiède. Aussitôt après l'injection, l'hémodynamomètre oscilla de

120 à 50 millimètres, et de 130 à 70 millimètres.

Et en même temps une roideur tétanique se manifesta et dura deux minutes.

La pression et l'amplitude des oscillations étaient évidemment augmentées de beaucoup.

Quelques instants après, je fis une seconde injection semblable à la première.

Aussitôt l'hémodynamomètre n'a plus indiqué que des hauteurs rapidement décroissantes de 40, 30, 20 et 5 millimètres. Le mouvement tétanique persista pendant une à deux minutes, après quoi l'animal succomba promptement. En ouvrant rapidement la poitrine, on découvrit le cœur agité par un mouvement vermiculaire continuel du ventricule droit, ses contractions prenaient plus de force lorsqu'on irritait le cœur avec la pointe du scalpel, elles faisaient jaillir le sang à travers une ouverture faite au ventricule droit. Ces mouvements durèrent huit minutes, après lesquelles ils cessèrent complétement.

Une seule expérience n'étant pas suffisante, j'en ai fait une seconde.

Quarante-cinquième Expérience.

Sur un petit chien fort vif, de 25 décagrammes, l'hémodynamomètre marquant en moyenne de 86 à 73 millimètres.

J'ai encore injecté dans la veine jugulaire une solution de 5 centigrammes d'extrait alcoolique de noix vomique dans 45 grammes d'eau.

Aussitôt l'hémodynamomètre a donné des hauteurs de 106 à 96 millimètres. Il y avait une rigidité tétanique continuelle avec des secousses intermittentes.

Au bout de quelques instants, j'ai fait une seconde injection de 5 centigrammes de la même substance dans 45 grammes d'eau ; les contractions tétaniques ont pris plus d'intensité, et l'hémodynamomètre a donné les hauteurs suivantes :

120 à 105 millimètres.	100 à 70 millimètres.

Puis, peu à peu la pression a diminué, et est rapidement arrivée à zéro ; la mort a eu lieu au bout de sept minutes d'expérience.

Rapidement mis à découvert, le cœur ne se contractait plus, et n'était plus sensible à l'action des excitants. Ses cavités étaient fortement distendues par le sang.

Il résulte de ces deux faits, qui sont parfaitement concordants, que l'extrait de noix vomique augmente d'abord la puissance du cœur, au lieu de la diminuer, d'où il suit que l'affaiblissement de la contractilité de cet organe n'est pas l'effet nécessaire de tout agent délétère.

HYPOTHÈSE D'UNE ACTION SUR L'ENCÉPHALE.

Pour étudier expérimentalement cette hypothèse, il fallait faire agir directement le sulfate de quinine sur l'encéphale : dans ce but, j'ai pratiqué des injections par la carotide vers le cerveau.

Quarante-sixième Expérience.

Sur un fort chien de 25 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de 73 à 93 millimètres ;

La carotide droite ayant préalablement été liée, ainsi que les deux veines jugulaires internes, j'ai injecté dans la carotide gauche, du côté du cerveau, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau tiède. Une ligature avait été placée également sur cette artère, du côté du cœur. Les deux tiers de l'injection seulement ont pénétré dans les divisions de l'artère, du côté de l'encéphale ; elles y ont séjourné, puisque le retour vers le cœur était empêché par la ligature des veines jugulaires.

Au moment de la pénétration de l'injection, il s'est manifesté de l'agitation. A chaque coup de piston, l'hémodynamomètre donnait les hauteurs suivantes :

100 à 145 millimètres.	105 à 130 millimètres.
100 125 —	105 115 —

Ainsi, la force de contraction du cœur a augmenté de près du quart.

L'injection terminée, l'agitation a cessé, l'hémodynamomètre est resté dans les hauteurs de :

100 à 125 millimètres.	105 à 115 millimètres.

L'animal n'a point eu de titubation et ne paraissait point malade ; il a mangé dans la journée.

Dans une seconde expérience, les choses se sont passées de la même manière.

Quarante-septième Expérience.

Sur un gros chien bien portant, l'hémodynamomètre marquant de 60 à 65 millimètres, les veines jugulaires et les carotides ayant été préalablement liées comme dans l'expérience précédente, j'ai injecté dans la carotide droite, du côté de l'encéphale, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau tiède.

Les trois quarts de l'injection ont pénétré.

Au moment de l'injection, il y a eu de l'agitation, du roidissement des membres, l'hémodynamomètre marquait de 80 à 85 millimètres; un quart en sus de la pression avant l'injection.

Après l'injection il s'est manifesté de la titubation à un degré modéré, quelques efforts de vomissement, puis tout s'est dissipé, et l'animal s'est remis.

Une troisième expérience a donné des résultats semblables à ceux des deux premières.

Quarante-huitième Expérience.

Sur un chien de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant une pression moyenne de 92mm,50, les carotides et les jugulaires étant liées. J'ai injecté par la carotide vers l'encéphale une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau tiède. Les trois quarts de l'injection ont pénétré. A chaque coup de piston, il y avait de l'agi-

tation et du roidissement des membres, l'hémodynamomètre a marqué une pression moyenne de 110 millimètres ; un cinquième en sus de la pression avant l'injection. Point de titubation. L'animal est mort par accident peu après l'expérience.

Une dernière expérience a mieux réussi que les précédentes et a laissé voir l'action sur l'encéphale dans toute sa simplicité.

Quarante-neuvième Expérience.

Sur un chien assez fort de 16 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de

60 à 85 millimètres.
55 90 —

Moyenne, 72^{mm},50.

Les veines jugulaires et les carotides ayant été liées, j'ai injecté en une fois une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau. Toute l'injection a cette fois pénétré facilement.

Au moment de l'injection, il y eut de l'agitation et une vive expression de souffrance : d'abord l'hémodynamomètre a marqué des hauteurs de 80 à 85 millimètres, puis de 90 à 100, ce qui donne une pression moyenne de 88 millimètres 3/4, un quart en sus de la première.

Après l'injection, l'animal chancelait, avait une forte titubation, et devint ensuite abattu. Il y eut quelques nausées ; alors l'hémodynamomètre marqua successivement :

70 millimètres.	80 millimètres.
75 —	

Le lendemain, il y avait de l'abattement, et l'hémodynamomètre marquait de 55 à 60 millimètres. Les urines donnaient, par l'addition de l'iodure de potassium, un précipité roux, indiquant la présence de la quinine.

L'affaiblissement alla en augmentant, et l'animal mourut quarante-huit heures après l'expérience, dans l'affaissement le plus complet.

Examen du cadavre après vingt-quatre heures d'un temps très humide.

Vive injection des gros et des petits vaisseaux de la pie-mère, qui est notablement épaissie. Arachnoïde transparente ; dans toute la convexité, adhérences de la pie-mère au cerveau, duquel on ne la détache qu'en enlevant une couche assez épaisse de substance corticale. Toute cette substance corticale est ramollie et d'une teinte rosée, avec aspect marbré de la substance blanche ; rougeurs et vive injection de la surface des

ventricules latéraux ; ventricules du cœur distendus par du sang resté liquide. Poumons présentant en plusieurs endroits des ecchymoses, ou superficielles, ou pénétrant dans l'épaisseur du tissu.

Grosses veines du poumon et des environs du cœur, distendues par le sang.

Muqueuse de l'estomac d'un rouge violacé, cavité de cet organe remplie d'os concassés et en voie de digestion ; grosses veines de l'abdomen fort distendues par un sang de consistance sirupeuse ; muqueuse de la vessie blanche.

Ces quatre expériences, parfaitement concordantes, prouvent que l'action primitive du sulfate de quinine sur le cerveau est d'augmenter la force d'impulsion du cœur, non-seulement au moment même où le liquide pénètre, mais encore quand la compression qu'exerce le piston de la seringue a cessé.

On voit qu'en effet, au moment où l'injection pénètre, la force du cœur est augmentée d'un quart ou d'un cinquième; puis, que quand l'injection est terminée et que toute pression extérieure a cessé d'agir sur l'encéphale, cette force de contraction du cœur, bien qu'un peu moindre qu'au moment où les animaux s'agitent, reste toujours supérieure à ce qu'elle était avant l'injection, et que cet excès ne disparaît que quand, par l'effet de la circulation, le sang a emporté le sel dans tous les organes.

On peut donc regarder comme bien établi que le sulfate de quinine ne diminue pas la force du cœur par le fait de l'influence du cerveau.

HYPOTHÈSE D'UNE ACTION DIRECTE SUR LE COEUR.

Pour démontrer l'action directe du sulfate de quinine sur le cœur, il fallait faire agir cette substance sur cet organe seulement.

Je suis arrivé à ce résultat de la manière suivante : On assomme un animal d'un coup de marteau porté sur la tête, puis on ouvre rapidement la poitrine et l'on découvre le cœur dont les battements sont encore fort énergiques ; fai-

sant alors une étroite incision à l'aorte, très près de son origine, on y introduit la canule d'une seringue un peu au-dessus des valvules sigmoïdes, et l'on fait une injection qui pénètre dans les artères coronaires et dans les cavités du cœur.

Pour avoir un terme de comparaison, j'ai constaté que sur un chien de force ordinaire, tué rapidement, le cœur, mis à découvert, ne cessait de se contracter qu'au bout de quinze à seize minutes, temps pendant lequel on observait d'abord des mouvements de totalité, puis des contractions partielles très prononcées, puis simples contractions vermiculaires intermittentes. (50e et 51e expériences.)

Il fallait, en outre, déterminer l'effet de l'injection de l'eau froide pure.

Dans quatre expériences, 52, 53, 54, 55e, le cœur a été mis à découvert sur des chiens qu'on venait d'assommer, et chaque fois, au moment de la pénétration de l'eau dans l'aorte, on voyait les battements du cœur augmenter de force et de fréquence; quand ils avaient cessé naturellement, on les faisait renaître; enfin, de partiels qu'ils étaient, on les faisait redevenir des mouvements de totalité, par le seul contact de l'eau froide.

La simple pénétration de l'eau dans le ventricule gauche produisait le même effet.

Ces faits étant ainsi bien établis, j'ai pu étudier l'effet des injections de sulfate de quinine.

Cinquante-sixième Expérience.

Sur un fort chien, en bon état, rapidement abattu par deux coups de marteau portés sur la tête, le cœur a été promptement mis à découvert, et on l'a vu battant avec énergie. Alors j'ai injecté par l'aorte, du côté du cœur, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau; on voyait le liquide pénétrer dans les artères coronaires; il n'y avait que deux minutes que l'animal avait été abattu; à l'instant même, les battements du cœur, qui étaient très forts et très tumultueux, s'arrêtèrent brusquement pour ne plus revenir, et sans qu'il y restât le plus petit frémissement.

L'immobilité la plus complète succéda brusquement au mouvement le plus vif. La contractilité du cœur était tellement anéantie, que l'oreillette et le ventricule droit se laissaient distendre par le sang que les veines caves continuaient d'y apporter. La distension était si rapide, qu'on l'aurait pu supposer produite par la pénétration du liquide de l'injection (dans ces cavités), si l'on ne s'était assuré qu'elle l'était par le sang; l'oreillette et le ventricule gauche, au contraire, ne recevant rien, restèrent vides et affaissés.

Cette expérience a été répétée neuf fois, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64e, et chaque fois elle a donné des résultats de même genre.

Quatre fois les battements du cœur ont été arrêtés subitement; cinq fois ils ont très brusquement diminué de fréquence et d'intensité; de fréquents et de forts qu'ils étaient, on les voyait réduits à de légers frémissements partiels et intermittents.

Deux fois les contractions du cœur, qui venaient d'être excitées par une injection d'eau froide, cessèrent aussitôt le contact du sulfate de quinine; une autre fois, de légers mouvements vermiculaires persistaient dans l'oreillette droite, ils cessèrent brusquement aussitôt une injection faite par la veine cave supérieure (expérience 61e).

Il ne peut plus après ces expériences, dont quelques-unes ont été faites de concert avec M. Poiseuille, être douteux que le sulfate de quinine n'ait une action très directe sur le cœur, dont il détruit la puissance de contraction.

Il était intéressant de savoir si cette action était commune à toutes les substances délétères.

J'ai donc expérimenté de la même manière, une fois avec l'acide cyanhydrique médicinal à la dose de 60 gouttes pour 90 grammes d'eau, ce qui équivaut à 4 gouttes de l'acide plus concentré (65e expérience). Il ne s'est alors manifesté aucune modification, quoique la dose fût forte; le cœur a battu comme de coutume; mais aussitôt après une injection de 2 grammes de sulfate de quinine, les battements furent arrêtés brusquement.

Avec l'extrait de noix vomique, à 10 centigrammes (66, 67 et 68e expérience), il n'y a pas eu d'effet appréciable ; mais avec 20 centigrammes, les contractions du cœur devinrent fréquentes, vives, énergiques, jusqu'à faire jaillir le sang en jets à travers une piqûre faite au ventricule.

Avec le chlorhydrate de morphine, à la dose de 10 centigrammes dissous dans 90 grammes d'eau (69e expérience), l'injection avait pénétré merveilleusement dans les artères coronaires ; cependant, les battements du cœur n'ont pas été arrêtés, quoiqu'ils fussent déjà faibles ; ils ont été seulement affaiblis, ralentis, et ont encore duré quelque temps après.

Ainsi, ce n'est pas comme substance délétère, mais bien en vertu d'une propriété spéciale, qu'agit la quinine.

Il est bien évident que cette action si remarquable se passe sur le tissu même du cœur et sur le système nerveux qui entre dans sa composition ; car l'effet est d'autant plus prononcé que l'injection s'est mieux introduite dans les artères coronaires, et il l'est d'autant moins qu'elle a passé dans les cavités du cœur, où elle a dû agir à travers la membrane interne de cet organe.

ACTION DE LA QUININE SUR LA CIRCULATION, LORSQU'ON LA FAIT PÉNÉTRER DANS L'ÉCONOMIE PAR DIVERS ORGANES.

Il restait à s'assurer si l'influence débilitante que les sels de quinine exercent sur la circulation se produisait encore quand ces sels ont été introduits autrement que par les veines.

INJECTION DANS L'AORTE.

Soixante-dixième Expérience.

Sur un chien vigoureux de 19 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de :

75 à 85 millimètres.	70 à 90 millimètres.

Pression moyenne : 80 millimètres.

A l'aide d'une longue canule introduite par la carotide gauche jusque dans l'aorte, j'ai injecté en une fois une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau ; pendant cette injection, qui a été rapidement faite, l'animal n'a paru rien éprouver de particulier ; l'hémodynamomètre a donné successivement les hauteurs suivantes :

75 à	70 millimètres.		70 à	65 millimètres.	
65	60	—	55	50	—

Puis il est resté stationnaire à cette dernière hauteur. Il y avait une diminution de pression des deux cinquièmes ; l'animal était pesant, cherchait le repos, mais n'avait pas de titubation. Le soir il était remis.

INJECTION DANS L'ESTOMAC.

Soixante et onzième Expérience.

Sur un fort chien de 11 kilogrammes, l'hémodynamomètre appliqué après une hémorrhagie artérielle assez forte, marquant de :

30 à	35 millimètres.		35 à	40 millimètres.
40	45	—		

Pression moyenne, 37^{mm},50 ; amplitude des oscillations, 5^{mm},5. J'ai injecté dans l'estomac, à l'aide d'une sonde introduite par une plaie faite à l'œsophage, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 120 grammes d'eau. Puis l'œsophage a été lié.

Aussitôt titubation très prononcée.

Au bout de six heures, l'animal est couché, fort affaibli, ses pupilles sont fort dilatées ; l'hémodynamomètre ne marque plus que de 15 à 25 millimètres.

On tire du sang de la jugulaire, la saignée se fait difficilement, parce que le sang se coagule le long de la veine.

Mort deux heures après. .

A l'examen cadavérique fait le lendemain matin, on trouve de la distension de plusieurs des grosses veines de la pie-mère, la substance cérébrale pâle et de consistance normale ; le cœur contracté, contenant dans ses cavités des caillots assez consistants ; les poumons souples, donnant à la pression la sensation de l'édredon, d'un pâle fauve, avec quelques endroits fort limités colorés en brun ; la membrane muqueuse de l'estomac et du reste du tube digestif parfaitement blanche ; le péritoine un peu rosé en quelques endroits.

Soixante-douzième Expérience.

Sur un fort chien de 11 kilogrammes, l'hémodynamomètre ayant marqué en moyenne de 56 à 106 millimètres; pression moyenne 81, étendue des oscillations 50 millimètres.

J'ai injecté en une fois dans l'estomac, à travers l'œsophage, une solution de 3 grammes de bisulfate de quinine dans 120 grammes d'eau.

Aussitôt l'injection, il y eut une titubation très prononcée avec dilatation des pupilles, et au bout de sept heures, l'hémodynamomètre marquait en moyenne de 55 à 77^{mm},50, ce qui donnait une pression moyenne de 66^{mm},25, et une amplitude d'oscillations de 22^{mm},50.

Du sang tiré de la jugulaire donne un coagulum très ferme, parfaitement semblable à celui du sang d'un autre chien non malade; le caillot s'est parfaitement séparé du sérum.

La titubation s'est graduellement dissipée, mais l'animal est tombé dans un état de faiblesse extrême. Il est mort au bout de soixante heures.

A l'examen cadavérique, on a trouvé la pie-mère transparente, fortement injectée; la substance du cerveau à l'état normal; les poumons sains dans leur partie supérieure, seulement un peu colorés en rouge, tandis que dans leur partie inférieure, et principalement du côté du décubitus, la coloration est d'un rouge foncé, quoiqu'il n'y eût ni stase ni engouement sanguins. Les grosses veines des poumons gorgées de sang; le cœur ferme, rempli de sang en caillots très fermes projetant des cylindres de coagulum fibrineux dans l'aorte et dans l'artère pulmonaire; la muqueuse de l'estomac d'une teinte ardoisée; les intestins grêles contenant un tænia et des lombrics, avec la muqueuse offrant des stries rouges disposées en bandes dans les lieux où se trouvaient les entozoaires.

Soixante-treizième Expérience.

Sur un fort chien, l'hémodynamomètre marquait en moyenne de 62^{mm},50, à 84^{mm},16, ce qui donnait une pression moyenne de 73^{mm},33, et une amplitude d'oscillations de 22 millimètres.

J'ai injecté en une seule fois dans l'estomac une solution de 4 grammes de bisulfate de quinine dans 120 grammes d'eau.

A l'instant même il y eut une forte titubation.

Au bout de deux heures, attaque de convulsions intermittentes et titubation extrême.

A ce moment on tire du sang de la jugulaire, il se coagule parfaitement.

L'hémodynamomètre donne alors en moyenne de 54 à 63 millimètres, ce qui donne une pression moyenne de 59^{mm},50, et une amplitude d'oscillations de 7 millimètres.

Au bout de sept heures, pupilles très dilatées, vision nulle, affaiblissement extrême; du sang tiré de nouveau de la veine jugulaire donne un caillot semblable au précédent.

Les jours suivants, l'affaiblissement avait été en augmentant, et l'animal est mort au bout de cinq jours.

A l'examen du cadavre on trouva des lésions exactement semblables à celles de l'expérience précédente : même injection de la pie-mère, même état des poumons, dans lesquels on constate que la membrane muqueuse des bronches est restée blanche : même état du cœur, et même coagulation du sang; même distension des grosses veines de la poitrine et de l'abdomen; membrane muqueuse des intestins blanche.

Il n'est pas nécessaire d'administrer une forte dose de sulfate de quinine pour agir sur la circulation.

Ainsi, dans deux expériences, 74e et 75e, avec 60 centigrammes de sulfate de quinine, introduits dans l'estomac, la pression a diminué chez l'un des animaux d'un tiers, et chez l'autre, d'une quantité beaucoup plus faible.

Dans deux autres expériences, les 76e et 77e, avec 1 gramme de ce sulfate introduit dans l'estomac, au moyen d'une sonde, la pression a diminué chez l'un des chiens presque de moitié, et chez l'autre elle n'a diminué que d'une faible quantité.

Ainsi, le sulfate de quinine, injecté dans l'estomac de ces sept animaux, a déterminé chaque fois la diminution de la force du cœur à un degré notable.

Ce nombre d'expériences paraît suffisant pour constater le fait que j'ai voulu démontrer.

INJECTIONS DANS LE TISSU CELLULAIRE.

Soixante-dix-huitième Expérience.

Après avoir constaté la force de pression du cœur, j'ai injecté, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la poitrine d'un fort chien, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 60 grammes d'eau. L'ou-

verture de la peau a été fermée de manière à empêcher la sortie du liquide injecté.

Au bout de trois quarts d'heure il y avait une légère titubation, et la pression moyenne, qui avant l'expérience était de 88 millimètres, se trouvait réduite à 64 ; cinq heures après, la réduction était portée à 47^{mm},50.

L'animal s'est rétabli.

Dans une seconde expérience, la 79e, j'ai injecté sous la peau du même animal une solution de 4 grammes de sulfate de quinine dans 80 grammes d'eau ; au bout de dix minutes, la pression avait diminué de 40 millimètres.

Deux heures après l'animal était mort.

A l'examen du cadavre, j'ai trouvé le tissu cellulaire du lieu où s'était faite l'injection, d'une teinte brun roussâtre, et ayant l'aspect d'une eschare de gangrène. Les poumons étaient un peu colorés en violet à leur base ; le sang se trouvait pris en caillots très denses dans les cavités du cœur.

Enfin, dans la 80e expérience, j'ai injecté une solution de 2 grammes de sulfate de quinine dans la plèvre ; la pression, qui était de 76^{mm},50 avant l'expérience, s'est trouvée, au bout d'un quart d'heure, réduite à 65 millimètres (quoique l'animal n'eût encore aucune titubation).

Il est mort au bout de trois heures.

Il résulte de ces derniers faits que, soit dans le tissu cellulaire, soit dans la plèvre, le sulfate de quinine produit, comme dans les cas précédents, la diminution de la force du cœur.

Cette série d'expériences constate donc d'une manière positive l'influence du sulfate de quinine sur la circulation, quelle que soit la voie par laquelle il est introduit. Elle montre en outre : 1° que, quand cette substance est brusquement portée dans le sang et quand elle doit à l'instant même traverser le cœur, elle y produit ses effets au degré le plus élevé et au moment même où se fait l'injection ; 2° qu'au contraire quand l'expérience est disposée de manière que ce médicament n'arrive au cœur que secondairement et lentement, comme cela se produit lors des injections dans l'aorte, dans la carotide, dans l'estomac, dans le tissu cellulaire et dans la plèvre, l'action débilitante se fait sentir plus lentement et plus faiblement, mais qu'elle a

une permanence qui dure tout le temps que dure l'expérience.

Ces idées sembleraient être infirmées par un travail de MM. Demarquay, Duméril et Lecointe, inséré dans la *Gazette médicale* de Paris, année 1852 (1).

Ces messieurs, après avoir conçu un plan d'études thérapeutiques basé sur la méthode expérimentale, ont soumis à ce plan uniforme un certain nombre de médicaments, afin d'en déduire leurs propriétés réelles.

Le sulfate de quinine soumis à cette sorte d'analyse expérimentale aurait été trouvé doué de la vertu hypersthénisante et de la propriété d'agir sur le système nerveux du trisplanchnique.

Il me semble que ces messieurs ont voulu se borner en quelque sorte à donner une étiquette et une forme expérimentale à l'opinion, alors à peu près générale, qui attribuait au quinquina la propriété tonique, et qu'ils avaient cru être presque incontestée.

Ils se sont, en effet, bornés aux deux expériences suivantes :

On fait prendre à un chien, dont la température est de 39°,5, 1 gramme de bisulfate de quinine dans 50 grammes d'eau ; sa température est ensuite examinée à chacune des trois heures qui suivent ; on trouve 39°,8, 39 degrés, et enfin, au bout de douze heures, 41 degrés. L'animal est triste, on l'étrangle, et on trouve la rougeur et le ramollissement de toute la muqueuse gastro-intestinale, laquelle est recouverte d'un mucus abondant, pendant que tous les autres viscères sont à l'état normal.

On fait prendre à un second chien, dont la température est 40 degrés, 2 grammes de bisulfate de quinine dans 50 grammes d'eau, et l'on observe que pendant les heures qui suivent, la température va de 39 à 41 degrés, et qu'au bout de douze heures elle est à 42 ; l'animal est triste. On l'étrangle au bout de vingt-quatre heures. A l'autopsie, on trouve la muqueuse de l'estomac rouge et très molle, recouverte d'un mucus épais et grisâtre, le reste de l'intestin normal, tous les autres organes sains.

(1) *Gazette médicale de Paris*, 1852, p. 423.

J'avoue que j'aurais peine à comprendre qu'on ait pu déduire une qualification quelconque de l'action des sels de quinine, d'après ces deux seules expériences, si je n'entrevoyais qu'elles ne semblent n'avoir été faites, comme je l'ai dit, que pour donner la sanction de l'expérimentation à une opinion généralement adoptée.

En effet, la seule chose constatée par ces expériences est l'élévation de température de 1 à 2 degrés pendant une demi-journée, chez les animaux auxquels on a fait prendre de 1 à 2 grammes de sulfate de quinine.

Je ne rechercherai point si cette élévation de température ne serait pas due à autre chose qu'au sulfate de quinine, ce qui serait très possible; j'aime mieux admettre le fait, parce qu'il est assez en harmonie avec ce qu'on observe peu de temps après la prise d'une seule dose de sel de quinine; mais je ne vois pas le moins du monde qu'on puisse en conclure la propriété hypersthénisante du sulfate de quinine à haute dose. Les animaux ne paraissent pas avoir été grandement influencés par la quinine, puisqu'on dit seulement qu'ils étaient tristes. Ce fait n'est que la répétition expérimentale des observations faites sur l'homme par Duval et Beraudi, observations que j'ai jugées plus haut. Je ne parle pas des lésions du tube digestif qui ont pu donner l'idée d'un résultat d'excitation. 1 et 2 grammes de sulfate de quinine ne ramollissent pas et n'enflamment pas un tube digestif. Si l'on a trouvé la muqueuse de l'estomac molle, tout en disant qu'elle s'enlevait par longues lanières, c'est parce qu'elle était imprégnée du mucus de l'animal à jeun, qui l'avait ramollie; quant à celui des intestins, qui était rouge, la rougeur était le résultat de la présence des helminthes dont il était rempli; l'autre intestin, qui était blanc, appartenait précisément au chien auquel on avait fait prendre 2 grammes de sel de quinine. Comme les accidents éprouvés par les animaux ont été nuls, ou non observés, ils n'ont pu servir en rien à former l'opinion des expérimentateurs.

En définitive, le thermomètre a constaté que chez deux animaux auxquels on avait fait prendre une seule dose de sulfate de quinine, la température du corps s'était élevée pendant une demi-journée ; c'est là tout ce qu'on peut tirer de cette expérimentation, et il est impossible d'en rien conclure qui soit en opposition avec ce que j'ai avancé.

Il ne peut donc plus, ce me semble, rester de doute sur l'influence que les alcaloïdes du quinquina exercent sur la circulation ; par conséquent, l'écorce du Pérou, qu'on a jusqu'à présent regardée comme le type de la médication tonique, se trouve être un puissant débilitant de la contractilité du cœur, lorsqu'on la donne à des doses équivalentes à 1 gramme de sulfate de quinine. Elle ne jouit, comme on l'a vu, de la propriété tonique que par les matières extractives, lesquelles ne jouent dans l'action générale du quinquina qu'un rôle fort secondaire.

Mais ce n'est pas tout ; comme il est démontré, par les expériences les plus précises, que la puissance du cœur se fait ressentir sur la marche du sang jusque dans les veines, les effets produits par le quinquina pris à haute dose doivent rentrer dans cette loi.

En effet, à mesure que la puissance du cœur diminue et que la circulation artérielle se ralentit après l'usage de l'écorce du Pérou, à mesure aussi l'expérience et l'observation montrent que le cours du sang se ralentit dans les veines, que ces vaisseaux se distendent et qu'ils se remplissent d'un sang noir.

J'ai constamment trouvé sur le corps des animaux morts, après l'administration du sulfate de quinine, une très forte injection des veines de la pie-mère, une distension des grosses veines du voisinage du cœur, ainsi que de celles des poumons et du mésentère. Giacomini, dans ses expériences, avait également été frappé de la distension de ces vaisseaux, et il l'avait notée dans plusieurs des autopsies qu'il avait faites. M. Mêlier rapporte dans son mémoire une série de faits anatomiques qui prouvent également cette relation.

Cette distension des veines se remarque non-seulement sur les animaux qui ont survécu durant plusieurs jours à l'expérience, mais encore on la voit dans les cas même où les animaux ont succombé au moment de l'injection du sulfate de quinine dans la veine jugulaire. Dans ce dernier cas, elle est à son degré le plus faible, et elle se borne à la distension des grosses veines de la pie-mère, des poumons et du voisinage du cœur.

On observe chez le vivant des phénomènes qui prouvent l'existence de cette congestion, comme effet direct des préparations de quinquina. Ainsi, les bourdonnements d'oreilles, les étourdissements, les vertiges et la douleur tensive du front, indiquent positivement l'existence d'une légère congestion cérébrale, car on les retrouve dans le coup de sang, dans l'apoplexie, dans les asphyxies, dans l'ivresse par les boissons alcooliques, maladies dans lesquelles il n'est pas douteux qu'il n'existe une distension des veines de la pie-mère.

Ces phénomènes, comme on le verra, se produisent constamment et vont en augmentant à mesure qu'augmente la dose de sulfate de quinine.

Ce qui se passe dans les vaisseaux veineux de l'encéphale se passe également dans les veines des autres cavités; seulement, comme la distension n'y occasionne point de troubles appréciables, on ne s'en aperçoit que lors des autopsies.

La forme et le siége de cette congestion des veines en prouvent la nature et démontrent qu'elle n'est point un résultat d'inflammation. Ainsi, la distension porte d'abord sur les veines les plus voisines du cœur, sur les plus grosses et sur celles qui, situées dans des lieux où, mises en quelque sorte à l'abri de la pression des parties voisines, elles peuvent être plus aisément distendues par la simple stase du sang; telles sont les veines des anfractuosités du cerveau, et celles qui se trouvent situées dans des espaces celluleux.

On ne la trouve que rarement dans les vaisseaux capil-

laires, et seulement quand le ralentissement de la circulation et celui de la respiration, étant portés au dernier degré, le cœur n'a plus la force de faire mouvoir le sang dans les vaisseaux sanguins.

Il résulte de là que le quinquina, par ses alcaloïdes, quinine, cinchonine et quinidine, a la propriété, lorsqu'il est donné à doses élevées, de ralentir la marche du sang dans les vaisseaux, soit artériels, soit veineux, d'y diminuer et même d'y anéantir la force sous l'influence de laquelle se produit l'un des éléments de l'inflammation, la force d'impulsion du sang dans les tissus enflammés.

La croyance, si généralement répandue sur les propriétés toniques de ce médicament, tient à ce que, n'administrant autrefois le quinquina qu'en substance, les alcaloïdes qu'il contient ne s'en dégageaient pas facilement, et avaient leur effet neutralisé par l'action du tannin et des autres matières extractives qui jouissent de la propriété tonique; et enfin à ce que plus tard, les alcalis ayant été séparés, on ne les a donnés qu'à des doses trop faibles pour produire le ralentissement de la circulation.

Plusieurs substances jouissent également de la propriété d'affaiblir et de ralentir le pouls; parmi elles, on peut citer l'arsenic, l'acide cyanhydrique, l'opium, les principaux narcotiques, les antimoniaux, et enfin l'azotate de potasse.

Toutes ces substances étudiées à l'hémodynamomètre, après avoir été injectées à doses peu fortes dans la veine jugulaire, amènent une diminution plus ou moins considérable de la pression dans les artères; mais si l'injection s'en fait avec des quantités plus grandes, elles arrêtent les mouvements du cœur et produisent, à la manière du sulfate de quinine, une syncope mortelle.

Cependant, pour produire ces derniers effets au même degré que le sulfate de quinine, il faut des quantites qui varient pour chaque substance.

Ainsi, il faut 2 grammes de sulfate de quinine en injec-

tion dans la veine jugulaire pour déterminer brusquement la mort chez un chien.

Il faut, pour produire des effets analogues :

Soit 1 gramme d'arséniate de potasse ;
Soit 60 gouttes d'acide cyanhydrique du Codex ;
Soit 20 centigrammes de l'un des sels solubles de morphine ;
Soit 2 grammes d'extrait de belladone ou d'extrait de jusquiame noire ;
Soit 60 à 80 centigrammes d'émétique.

Encore la syncope n'est-elle pas instantanée comme elle l'est avec le sulfate de quinine ; elle ne se produit, au contraire, qu'après un laps de temps d'une à trois heures.

Comme on ne peut point, dans la pratique, porter ces divers médicaments à des doses équivalentes à celles où l'on peut porter le sulfate de quinine, on ne peut par conséquent arriver à en obtenir des effets identiques.

Il est deux substances qu'il faut mentionner ici, parce que leurs effets sur la circulation sont tout autres que ceux qu'on serait disposé à en attendre.

L'une est l'azotate de potasse, dont l'influence sur la circulation est complétement semblable à celle du sulfate de quinine (fait remarquable, si l'on songe à l'action thérapeutique exercée par ces deux substances dans le rhumatisme articulaire aigu).

L'autre est la digitale, qui, au lieu de diminuer la force du cœur, ainsi qu'on serait, *à priori*, disposé à le penser, l'augmente d'une manière notable, tout en diminuant le nombre des pulsations.

J'ai constaté bien précisément à l'hémodynamomètre ce fait singulier (expériences 82, 83) ; il a été reconnu depuis quelques années par MM. Sandras et Bouchardat (1), dans leurs expériences sur les animaux, et par M. le docteur Homolle sur l'homme. Ces observateurs déclarent très posi-

(1) *Annuaire de thérapeutique*, par Bouchardat, 1845, p. 75.

tivement que la force des battements du cœur est notablement augmentée par l'action de la digitaline.

Ainsi donc, parmi les substances qui ont une influence débilitante sur la circulation, il n'y a que les alcaloïdes du quinquina, l'azotate de potasse et la digitale qu'on puisse administrer chez l'homme à des doses capables d'influencer suffisamment cette fonction.

Je dois prévoir ici une objection qui pourrait être faite à toutes ces expériences sur l'affaiblissement de la puissance du cœur, laquelle consisterait à supposer que l'introduction de presque toutes les substances médicamenteuses dans les veines diminue la force de contraction du cœur, si elle se fait lentement, et la détruit complétement, si elle se fait brusquement.

Cette supposition serait une erreur, car les nombreuses substances médicamenteuses que j'ai injectées dans les veines se comportent de trois manières :

1° Les unes diminuent la force contractile du cœur : tels sont divers agents que je viens d'indiquer.

2° Les autres n'ont sur le cœur aucune action appréciable à l'hémodynamomètre : telles sont les poudres insolubles, les substances insipides ou de peu de saveur, et même quelques substances amères.

Parmi ces dernières, il en est une, la salicine, à laquelle on a attribué dans le temps une grande vertu fébrifuge, et que, pour cette raison, je noterai. Cette substance, bien que fort amère, n'a cependant sur le cœur aucune influence appréciable. J'en ai injecté dans la jugulaire brusquement et en une seule fois jusqu'à 10 grammes, dissous dans 120 grammes d'eau, sans produire de modification sensible dans la colonne de l'hémodynamomètre. Administrée plusieurs jours de suite dans des cas de rhumatisme chronique, à des doses de 8 à 12 grammes par jour, elle a, dans la moitié des cas, fait baisser le pouls de 4 à 6 pulsations, et dans l'autre moitié elle l'a élevé de la même quantité.

3° Les troisièmes jouissent, au contraire, de la propriété

d'augmenter la puissance contractile du cœur. On a déjà vu que l'eau froide, l'acide cyanhydrique, la strychnine, les extraits de noix vomique, excitaient les contractions du cœur mis à découvert; j'ai, de plus, constaté au moyen de l'hémodynamomètre, que la digitaline brune, la digitale, l'éther sulfurique, l'alcool, l'infusion de safran, l'eau distillée de menthe, de cannelle, le sous-carbonate d'ammoniaque, l'essence de térébenthine, etc., augmentaient la force de contraction du cœur.

Enfin, on verra plus loin que l'addition du vin et de l'alcool à la solution de sulfate de quinine diminue la puissance dépressive de ce dernier agent. Dans son cours de physiologie expérimentale, M. Magendie rapporte, et j'ai constaté le même fait après lui, savoir, que l'injection du café dans la jugulaire, sans augmenter la puissance contractile du cœur d'une manière aussi forte qu'on l'aurait supposé d'avance, élevait cependant un peu la colonne de mercure de l'hémodynamomètre au-dessus de l'état normal.

Par conséquent, la dépression de la puissance contractile du cœur n'est pas un effet banal de l'injection de toute substance active dans les veines.

Il est aisé de démontrer aussi que l'arrêt brusque de la circulation qu'on observe à la suite de l'injection des alcaloïdes du quinquina n'est pas non plus l'effet constant de toute injection brusque faite dans les veines du côté du cœur. On a déjà vu que certaines substances qui jouissent de la propriété d'affaiblir les mouvements du cœur, mais à un degré bien inférieur à celle du sulfate de quinine, étant injectées brusquement dans les veines, n'amènent pas la syncope aussi promptement que le sulfate de quinine. J'ai injecté une foule de substances médicamenteuses qu'il est inutile de citer ici, et aucune d'entre elles n'a amené la mort instantanée par la syncope. Les substances âcres déterminent, au contraire, une agitation telle, qu'il est impossible d'employer l'hémodynamomètre.

Je dois néanmoins faire une remarque : si l'on injecte

des substances pulvérulentes, de l'amidon, par exemple, en suspension dans un liquide, on provoque à l'instant même la cessation des battements du cœur et la mort instantanée, exactement de la même manière que par l'injection de l'air dans les veines ; à l'autopsie, on ne voit aucun engouement dans les vaisseaux du poumon ; ces derniers organes restent aussi blancs, aussi souples et aussi perméables à l'air que dans l'état le plus normal. C'est là en quelque sorte une exception ; il n'y a qu'un petit nombre de substances qui aient la propriété d'arrêter subitement les mouvements du cœur par la *syncope*.

La thérapeutique peut-elle tirer parti d'une semblable propriété dans les maladies où l'accélération du cours du sang est l'un des phénomènes les plus importants? Cela ne me paraît nullement douteux ; l'état de fièvre, indépendamment de la cause qui l'a provoquée, est une source continuelle de souffrances et de dangers, à l'abri desquels on doit mettre le malade le plus promptement possible. On ne peut pas laisser indifféremment un fébricitant en proie à de la céphalalgie, à un malaise général, à de l'anorexie, à de la soif, à une chaleur vive de la peau, à des sueurs abondantes et à un sentiment d'ardeur générale.

Mais quelque pénibles que soient ces souffrances, elles ne sont rien en comparaison des dangers sérieux que peuvent faire courir la permanence de l'état fébrile et l'injection continuelle des vaisseaux capillaires qui en est la suite nécessaire. Il est, en effet, admis par tous les médecins que la prolongation de cet état peut finir par provoquer des phlegmasies des méninges, de l'encéphale, des membranes muqueuses du tube digestif et des voies aériennes, des parenchymes du foie et des reins ; par amener l'engouement des vaisseaux capillaires des poumons, par provoquer des altérations organiques du cœur et des gros vaisseaux, par susciter des troubles dans la composition des fluides, et par produire une multitude de lésions organiques. M. Louis a eu le mérite de fixer de nouveau l'attention sur les dangers

auxquels expose la prolongation de la fièvre dans les affections typhoïdes.

Il est évident qu'une médication qui diminuerait, ou qui ferait cesser la fièvre, soulagerait beaucoup les malades, et qu'elle éloignerait d'eux les chances du développement de chacun des divers accidents dont il vient d'être question.

A plus forte raison, cette médication serait-elle utile, si la fièvre, au lieu de n'être qu'accessoire, constituait l'un des éléments principaux de la maladie, comme cela se voit dans les fièvres typhoïdes, dans les rhumatismes aigus, etc., ou si même elle constituait toute la maladie, comme dans certaines pyrexies et dans les fièvres hectiques essentielles : or, le quinquina donné à haute dose constitue cette médication ; seulement, avant de l'employer, il faut bien déterminer dans quelles limites elle peut exercer son influence.

L'observation suivie sur plus de trois cents malades, qui ont été traités par le sulfate de quinine à dose de 1 gramme et au-dessus, a constaté à mes yeux que la puissance débilitante de la circulation dont jouissent les sels de quinine n'est point absolue ; mais qu'au contraire elle ne s'exerce qu'avec certaines conditions et dans des limites déterminées.

Ainsi, il est bien prouvé pour moi :

1° Que le maximum de diminution dans la fréquence du pouls va rarement au delà de 20 à 25 pulsations à la minute pour vingt-quatre heures ; mon collègue Blache, qui a beaucoup employé le sulfate de quinine dans les fièvres typhoïdes, a rarement remarqué une diminution de fréquence plus considérable ;

2° Que la diminution de la fréquence du pouls est toujours en raison directe de l'accélération que le pouls avait prise ;

3° Que, dans aucun cas, le pouls ne s'est abaissé audessous de 40 pulsations à la minute ;

4° Que la coexistence d'une très forte proportion de

fibrine dans le sang, ou celle d'une phlegmasie assez intense des membranes et surtout des parenchymes, exercent sur le cœur une influence que la propriété sédative de la quinine, donnée aux doses voulues par la prudence, ne peut point neutraliser;

5° Que l'administration des sels de quinine, faite à des doses suffisantes pour déterminer dans la circulation des effets sédatifs, produit dans l'économie une perturbation assez sérieuse pour qu'on ne doive en courir les chances que lorsque la maladie à combattre offre une certaine importance sous le rapport de sa durée, de sa gravité, des accidents qu'elle peut causer et des dangers auxquels elle peut exposer.

Cette puissance dépressive des alcaloïdes du quinquina, administrés à dose élevée, paraît contredite par les opinions de quelques médecins et par les faits qu'ont présentés quelques personnes.

On a prétendu que le quinquina donnait une fièvre intermittente analogue à celle qu'il guérit, et de là s'est déduite sa puissance homœopathique.

On sait que Hahnemann, le fondateur de l'homœopathie, prétend que des quantités homœopathiques de sel de quinine produisent des accès de fièvre intermittente. Comme cette assertion est émise d'une manière très positive, et comme elle est l'un des fondements de la doctrine, on ne verra pas sans intérêt sur quelles données elle est basée.

On trouve dans le *Journal d'Hufeland*, année 1795, le premier travail de Samuel Hahnemann, intitulé : *Recherches sur l'action des substances médicamenteuses*, et on y lit la phrase suivante : « J'ai constaté, il y a quelques années,
» que le quinquina donné *à hautes doses* à des personnes
» irritables, mais bien portantes, excite un véritable accès
» fébrile, semblable à un accès de fièvre intermittente, qui
» serait vraisemblablement capable de couvrir un véritable
» accès de fièvre. Je dois ajouter que, d'après ce que j'ai

» vu depuis, cette hypothèse n'est plus pour moi une sup-
» position, mais bien une certitude (1). »

C'était en 1790 que Hahnemann avait fait cette découverte sur lui-même.

En 1845 (2), fasciné de plus en plus par ses idées homœopathiques, il écrivait : « C'est une longue expérience, ap-
» puyée sur des observations rigoureuses, qui m'a conduit
» par degrés à diluer le quinquina à l'infini, pour ne pas agir
» avec une violence capable de donner la fièvre. »

Du reste, comme on le verra plus loin, parmi les douze cent cinquante symptômes que font naître quelques gouttes d'un quadrillionième de grain de teinture de quinquina, il n'en est aucun qui se rapporte le moins du monde à un accès de fièvre intermittente, ce qui tient sans doute à ce que la dose homœopathique n'est pas capable de le produire. Inutile d'ajouter que les fièvres intermittentes produites par les doses moins homœopathiques de quinquina ne sont décrites nulle part dans les ouvrages de Hahnemann, et qu'on n'y trouve que de simples assertions du fait. Ainsi réduite à ses vraies proportions, la fièvre quinique intermittente de Hahnemann se trouve être tout simplement une fièvre de réaction, produite par de hautes doses de quinquina chez des sujets irritables ; l'analogue de ce que pourrait produire le premier excitant venu, observé par des yeux disposés au grossissement des objets. Puis, peu à peu l'illusion systématique est venue, qui a graduellement transformé un fait réel et probablement exagéré, en une fiction. Telle est la fièvre quinique à l'état aigu.

Voici maintenant la fièvre quinique à l'état chronique (selon Hahnemann), c'est-à-dire celle qui est excitée par le quinquina pris pendant quelque temps, aux doses auxquelles l'administrent, dans les fièvres intermittentes, les médecins ordinaires. « Voyez le teint blême de cet homme, sa face

(1) *Journal de médecine pratique d'Hufeland*, t. II, p. 461. 1795.

(2) *Traité de matière médicale et de l'action pure des médicaments*, par S. Hahnemann, traduction de Jourdan, t. III, art. CHINA, p. 375.

» bouffie, ses yeux éteints ! Voyez combien il a de peine à » respirer, comme son ventre est dur et tuméfié, comme ses » hypochondres sont gonflés ; combien les aliments qu'il » prend lui pèsent sur l'estomac, combien son appétit est » vicié et son goût altéré, combien les selles sont mal liées ; » combien son sommeil est agité, troublé par des rêves et » peu réparateur ! Voyez comme il est languissant, morose, » abattu ; combien sa sensibilité est désagréablement excitée, » combien ses facultés intellectuelles sont affaiblies, combien » enfin il souffre plus que quand il avait sa fièvre intermit- » tente, et si la mort ne serait pas pour lui un bienfait (1). »

Cette peinture est tout simplement le tableau de la cachexie produite par la fièvre intermittente. Guidé par sa manie d'exagération, le chef de l'homœopathie, celui qui veut apprendre aux médecins à observer, se trouve avoir pris tout simplement l'effet de la maladie pour l'effet du remède.

Conclusion : on ne trouve pas dans Hahnemann la moindre preuve de l'existence d'une fièvre spéciale au quinquina.

La fièvre quinique homœopathique, encore dans son œuf, n'était pas éclose pour le monde, lorsque parut la doctrine physiologique. Pour cette doctrine, la fièvre quinique n'avait encore ni son intermittence ni sa spécialité ; elle était l'effet commun à toute irritation.

Voici comment M. Desruelles, l'organe de cette doctrine, la dépeignait en 1821 (2).

« L'usage continu des sels de quinine occasionne ce que l'on pourrait appeler un échauffement. Il y a sécheresse et chaleur de la bouche, odeur animalisée de l'haleine ; langue plutôt sèche qu'humide, piquetée, lanugineuse, offrant à sa pointe des papilles rouges ; légère ardeur à la gorge. Après les repas, soif, légères éructations, borborygmes, vents, chaleur à la peau, surtout à celle des mains, qui offre des taches

(1) *Traité de matière médicale*, par Hahnemann, t. III, p. 380. 1845.
(2) *Journal universel des sciences médicales*, t. XXIV, p. 135. 1821.

d'un rouge violacé. Constipation quelquefois opiniâtre; urines déposant un sédiment d'humeur d'un blanc jaunâtre; pouls vif. Nécessité des délayants et des antiphlogistiques pour calmer ces accidents. »

C'est encore un tableau de fantaisie des effets d'excitation que les alcaloïdes du quinquina peuvent exciter sur les membranes muqueuses; en tout cas, on ne peut y trouver qu'une réaction phlogistique, mais point un état fébrile spécial au quinquina.

M. Bretonneau (1), quelques annés plus tard, a passé pour avoir retrouvé la fièvre intermittente quinique. Or, voici ce que dit M. Bretonneau : « L'observation de chaque jour montre que le quinquina donné à haute dose détermine chez un grand nombre de sujets un mouvement fébrile très marqué; les caractères de cette fièvre et l'époque à laquelle elle se manifeste varient selon les individus : elle commence par des vertiges, des tintements d'oreilles, de la surdité, une sorte d'ivresse; il s'y joint un léger frisson; une chaleur sèche succède, puis il survient de la moiteur. Cette fièvre s'augmente par le quinquina. »

A part le frisson, que je n'ai point observé, lequel n'est point initial comme il le devrait être pour constituer une fièvre intermittente, tous les autres phénomènes indiqués par M. Bretonneau sont réels et peuvent accompagner, ainsi qu'on le verra plus loin, l'arrivée de la quinine dans les organes; mais ils ne constituent pas plus une fièvre particulière que ne le serait celle que pourraient provoquer tous les autres alcaloïdes végétaux qui produisent à peu près les mêmes troubles.

Ainsi, M. Bretonneau n'a point observé de véritable fièvre intermittente du quinquina analogue à celle qu'il guérit.

On trouve dans le mémoire de MM. Demarquay, Duméril et Lecointe (1), que ce dernier a plusieurs fois observé la fièvre intermittente quinique; simple assertion qui me pa-

(1) *Journ. des connaissances médico-chirurg.* de 1833 à 1834, p. 136.

raît d'autant plus douteuse, qu'il ne décrit pas cette fièvre, et qu'il avance qu'elle a toujours guéri par la poudre de camomille, résultat opposé à ce qu'ont prétendu les observateurs qui précèdent.

Un chimiste distingué, M. Chevallier (1), qui s'est spécialement occupé des maladies des ouvriers occupés à la fabrication du sulfate de quinine, paraît disposé à admettre aussi la fièvre quinique, et il appuie son opinion sur les trois faits suivants :

M. Zimmer, chef d'une fabrique importante de sulfate de quinine, à Francfort, dit que cette fièvre, qui est très fréquente, ne frappe que les ouvriers occupés à moudre l'écorce de quinquina ; qu'elle débute tantôt par une chaleur et une agitation extrêmes de tout le corps, tantôt par un froid glacial ; qu'elle arrive spontanément à sa terminaison par un vif accès, et qu'une fois que les ouvriers ont eu cette fièvre, ils sont inhabiles à la contracter de nouveau : ce qui n'empêche pas, dit-il, que presque tous refusent de continuer leur travail, et préfèrent quitter l'établissement.

Je dois ajouter qu'aucun des manufacturiers de France, d'Angleterre et d'Allemagne, que M. Chevallier a consultés à ce sujet, n'a remarqué l'existence de cette fièvre.

Le second fait est celui-ci. M. R..., pharmacien à Vaugirard, ayant à donner un avis sur sa santé à un homme qui travaillait à pulvériser « le quinquina, et qui venait lui » demander des remèdes contre une fièvre *qui l'assiégeait* » *depuis longtemps*, lui conseilla de prendre, chaque matin » et à jeun, une cuillerée d'une solution de 5 centigrammes » de sulfate de quinine dans 325 grammes d'eau distillée, » *et préalablement acidulée avec l'acide sulfurique* (proba- » blement à raison de l'insuffisance supposée de 325 cen- » tigrammes d'eau, pour dissoudre 5 centigrammes de » sulfate de quinine). La fièvre avait cédé, *au troisième*

(1) *Annales d'hygiène*, t. XLVIII, p. 5, 1852, et séance de l'Académie des sciences, novembre 1850.

» *jour*, à cette médication. » Cette histoire pseudo-médicale n'a pas besoin de commentaire.

Le troisième fait est celui d'une fièvre tierce que M. Guérard se rappelait avoir eu à traiter, il y avait douze ans, chez un homme qui travaillait au sulfate de quinine, et qui ne put pas être guéri par le quinquina.

Enfin, M. le docteur Rivière, de Marseille, qui admet également l'existence de cette fièvre, prétend aussi que les ouvriers ne l'ont jamais qu'une fois; que, par conséquent, elle les préserve d'autres attaques; et comme, selon lui, ces gens ont en même temps un exanthème vésico-pustuleux particulier, il se demande si l'on ne pourrait pas trouver dans l'inoculation de ces pustules le préservatif de la fièvre intermittente. On voit qu'en donnant ainsi carrière à son imagination, on peut aller fort loin.

Quoique j'aie moi-même administré le sulfate de quinine bien des fois et à des doses fort élevées, je n'ai jamais observé ni la fièvre intermittente quinique, ni rien qui y ressemble; je n'ai jamais reconnu que la production des phénomènes de réaction, développés sous l'influence de l'action excitante que les sels de quinine peuvent provoquer.

Il est facile, en résumant toutes ces assertions et tous ces récits, de voir :

1° Que le seul fait bien constaté est l'existence de phénomènes d'excitation qui se sont quelquefois développés peu après l'introduction dans l'économie du quinquina à haute dose, phénomènes qui vont être, un peu plus loin, le sujet d'une étude approfondie : or, si l'on spécialisait cette excitation pour le quinquina, il faudrait en faire autant pour presque toutes les substances vireuses, pour les alcooliques, pour tous les narcotiques, etc., et admettre des fièvres d'opium, de belladone, de digitaline, de vératrine, d'alcool, etc., etc., ce qui serait absurde;

2° Qu'il n'y a pas un seul fait qui constate la véritable forme intermittente de cette fièvre, attendu qu'on ne peut pas appeler fièvre intermittente, ni une réaction qui suivrait

l'emploi d'une substance prise par intervalles, ni une maladie quelconque, parce qu'elle présenterait à son début tantôt du frisson, tantôt de la chaleur ; d'ailleurs, s'il y a discontinuité dans les accidents, suivant les uns, il y a une continuité bien prononcée suivant les autres ;

3° Que le traitement n'indique pas non plus la nature de la maladie, puisque les uns guérissent par les antiphlogistiques, les autres par la camomille et par la salicine, le quinquina étant censé nuisible ou inefficace pour certains, tandis qu'il avait été regardé comme utile par les autres ;

4° Qu'enfin, il n'y a pas plus d'accord sur la tendance à récidive, puisque les uns veulent qu'on ait cette fièvre aussi souvent que la cause agit, et les autres veulent qu'on ne l'ait qu'une fois.

Ainsi donc, pour l'observateur sévère, la fièvre de quinquina, en tant que fièvre intermittente analogue à celle que guérit cette substance, est encore à constater ; elle reste à l'état de mythe pour le service des esprits qui se complaisent aux choses extraordinaires.

Je présente ici le fait suivant comme un exemple de la puissance dépressive que la médication par le sulfate de quinine à haute dose peut excercer sur la circulation, dans un cas même où les lésions matérielles des organes étaient tellement prononcées, que la maladie, suspendue un instant, n'en a pas moins suivi sa marche vers une terminaison fâcheuse.

Une femme de vingt-deux ans, de bonne constitution, fait une fausse couche à son troisième mois de grossesse. Deux jours après cet événement, elle s'expose, pendant qu'elle était en sueur, à une cause puissante de refroidissement de tout le corps ; elle est prise aussitôt de rhumatisme polyarticulaire aigu, avec vomissements bilieux et diarrhée, et, pendant trois jours, elle est saisie de frissons.

Elle entre à l'hôpital Cochin, le quatrième jour de sa maladie, dans l'état suivant :

Figure exprimant l'anxiété et la souffrance, colorée en rouge violet aux pommettes ; céphalalgie modérée ; langue grise à la base, rouge à la pointe, poisseuse ; soif vive ; quelques nausées ; abdomen souple, indo-

lent ; lochies presque nulles ; pouls à 130, peau chaude et âcre. Poignets et genoux gonflés, très douloureux, déjà distendus par une hydarthrose ; lombes, épaule, cous-de-pieds, seulement douloureux. Érysipèle phlegmoneux des parties externe et postérieure de l'avant-bras droit ; gonflement uniforme, douloureux, dur, de toute la cuisse gauche, sans changement de couleur à la peau. Veines des membranes très distendues. Frisson au matin. C'était évidemment un rhumatisme polyarticulaire, accompagné d'un érysipèle du bras, d'un phlegmon de la cuisse et d'une métro-péritonite avec diathèse purulente.

Je prescris : sulfate de quinine, 6 grammes dans un julep gommeux ; cataplasmes arrosés de laudanum et diète.

Une partie du médicament a été vomie.

Le lendemain au matin, amélioration très prononcée, disparition de l'aspect anxieux et de la coloration violacée de la face ; calme évident. Pouls à 96.

L'un des membres supérieurs, qui la veille étaient si douloureux, est maintenant à peine sensible et peut exécuter des mouvements. L'érysipèle de l'avant-bras a très notablement diminué. Il n'y a plus ni douleurs, ni gonflement, ni tension à la cuisse. Le rhumatisme a complétement abandonné l'un des genoux et un cou-de-pied.

Cependant il est survenu de la rougeur et de la douleur à l'un des orteils, et du frisson s'est fait sentir dans la soirée.

L'amélioration était remarquable, puisque l'état général était meilleur, que le rhumatisme avait déjà quitté plusieurs articulations, que l'érysipèle avait diminué, que la *phlegmatia alba dolens* avait disparu, et qu'enfin le pouls avait baissé de 34 pulsations. Il y avait donc beaucoup à espérer, et l'amélioration s'était soutenue jusqu'au soir. Mais alors toutes les cuillerées du médicament furent vomies ; il fut impossible d'en faire tolérer la plus petite partie, et, à dater de ce moment, tous les accidents reparurent : le pouls revint à 120 pulsations, il s'y joignit du délire, et la mort eut lieu le lendemain.

A l'autopsie, on trouva de l'injection de la pie-mère et du cerveau, une congestion dans le tissu des poumons, le cœur et le foie ramollis et d'une teinte jaune pâle, la rate volumineuse, du pus dans quelques articulations et dans le tissu cellulaire sous-cutané du bras, une gangrène de la face interne de l'utérus et point de phlébite.

Il n'est pas douteux que la médication n'ait été pour quelque chose dans le temps d'arrêt qu'a subi cette maladie, et il est possible que si l'on eût pu la faire tolérer, son influence eût été sentie d'une manière plus permanente.

ACTION SUR L'ENCÉPHALE ET SUR SES DÉPENDANCES.

On a pendant longtemps généralement ignoré que le quinquina jouissait d'une influence notable sur le système nerveux; les médecins étaient, à la vérité, dans l'usage d'employer cette substance contre les fièvres dites malignes, mais cette pratique n'impliquait pas la connaissance d'une action sur l'encéphale.

On trouve dans le catalogue des écrits sur ce médicament, le titre d'un travail de Ruer, *De vi antispasmodica corticis peruviani*, Gœttingue, 1779, qui porterait à supposer qu'à la fin cette influence avait été reconnue, si l'on ne voyait tous les auteurs qui ont écrit sur les maladies nerveuses, Pomme, Whytt, Lorry, Louyer-Willermay, etc., ne recommander le quinquina dans ces maladies, qu'à titre de tonique ou d'antipériodique.

On supposait même que le quinquina orangé était doué d'une propriété antispasmodique plus puissante que celle des autres espèces de quinquina, propriété qu'il devait à des principes aromatiques contenus dans l'écorce; or, cette espèce contient moins de quinine que les autres, par conséquent, elle doit moins que toute autre agir sur le système nerveux.

Cependant, dès 1686, Morton (1) avait parlé de la surdité qui s'était présentée quelquefois après l'usage de cette substance. Cartheuser (2) avait rémarqué la pesanteur de tête, le trouble des idées, les vertiges, les bourdonnements d'oreilles.

Gandini (3) avait observé une sorte d'ivresse et d'excitation aphrodisiaque pendant le jour, et l'augmentation de la disposition au sommeil pendant la nuit. Hahnemann (4) avait

(1) *Tractatus de morbis universalibus acutis*, caput VII, p. 51.

(2) *De febrib. intermitt. epidemicis.* Francfort, 1749.

(3) *Ricerca sull'efficacia della China.* Livourne, 1768, p. 38.

(4) Hahnemann, *Reine Arzneimittellehre.*—Giacomini, *Traité de thérap.*, t. I, p. 333.

indiqué l'existence de l'engourdissement des membres. Johnson (1) et Scott avaient observé sur eux-mêmes l'affaiblissement général, la perte de la mémoire, et une diminution notable dans la faculté de faire attention aux choses.

Ces effets auraient dû cependant faire soupçonner dans ce médicament l'existence d'une action directe sur l'encéphale. Mais comme cette action ne se fait guère apercevoir, tant qu'on n'emploie que de petites doses de quinquina, elle avait passé sans avoir fixé l'attention de la plupart des observateurs, et ne s'était réellement fait remarquer que dans ces dernières années, quand, après avoir découvert la quinine, on en vint à faire usage de cette substance à doses élevées.

Sous l'empire des opinions accréditées à cette époque, on dut considérer ces effets comme étant de nature sthénique. Aussi Duval et Béraudi (2), qui expérimentèrent en 1820, au moment même où florissait la doctrine de l'irritation, ne manquèrent pas de reconnaître comme étant les effets du sulfate de quinine à haute dose, la céphalalgie, la rougeur de la face, l'agitation nocturne, et d'admettre que ces phénomènes étaient les résultats nécessaires de l'action irritante de ce sel. M. Caventou, obligé, lors de ses travaux chimiques pour la découverte de la quinine, de goûter souvent cette substance, rapporte qu'il était souvent pris d'une agitation analogue à celle que produit le café.

Mais plus tard, M. Bally (3), après avoir fait le premier un long usage du sulfate de quinine, assura que ce médicament était doué de la propriété de calmer le système nerveux. Après lui, MM. Mérat et Delens (4), puis M. Guersent père (5), admirent et constatèrent que les sels de quinine, à dose de 1 gramme et au-dessus, jouissaient de la vertu narcotique

(1) *London medic. and physic. journal*, march 1833.
(2) *Bulletin de médecine*, de Férussac, t. I, p. 24.
(3) Bally, *Journal général de médecine*, octobre 1829.
(4) Mérat et Delens, *Dictionn. des drogues*, t. V, p. 607.
(5) *Répertoire général de médecine*, article QUININE.

d'une manière évidente. Plus tard, M. Jacquot (1), médecin militaire, qui paraît avoir été fréquemment dans la nécessité d'administrer la quinine à haute dose, lui reconnut bien expressément une propriété stupéfiante. Enfin, dans ces dernières années, l'emploi plus fréquent du sulfate de quinine à doses élevées, a rendu pour ainsi dire générale, la connaissance de l'action stupéfiante de cette substance sur le système nerveux, de telle sorte qu'actuellement cette action semble n'avoir plus besoin d'être prouvée.

La contradiction qui existe entre les observations de ces dernières années et celles d'une époque plus reculée, tient à ce que celles-ci avaient été faites, soit sur le quinquina pris à des doses petites et plus ou moins souvent répétées, comme cela est arrivé pour M. Caventou, soit sur ce médicament pris à doses plus fortes, mais seulement en une fois, comme dans les expériences de M. Béraudi. Ce médecin, ainsi qu'on l'a vu, donnait 1 gramme de sel de quinine une seule fois et en une seule prise. Les observateurs modernes, au contraire, ont administré ce sel à des doses de 1 gramme et au delà, pendant plusieurs jours et d'une manière continue. D'où il résulte qu'il en serait de l'action sur l'encéphale comme de celle qui a lieu sur le cœur : à petite dose, de l'excitation, et à dose élevée et continue, de la sédation.

Il faut maintenant voir quelles lumières l'expérimentation sur les animaux, et l'observation des malades peuvent jeter sur cette question.

L'idée qui se présente la première, à qui veut chercher l'action d'une substance sur l'encéphale, est d'injecter directement cette substance dans les artères de cet organe.

J'ai fait cette expérience quatre fois (expériences 46, 47, 48 et 49) ; chaque fois, j'ai graduellement injecté une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 64 grammes d'eau. Mais les effets ont varié, et ils se sont plusieurs fois combinés avec ceux que doit produire l'introduction forcée

(1) *Archives générales de médecine.*

d'un liquide dans le cerveau, où l'espace est déjà rempli. En effet, à chaque impulsion imprimée au piston de la seringue, il s'est développé de l'agitation, des cris, une expression de malaise, ainsi que de la roideur des membres et du tronc, qui cessaient constamment sitôt qu'on cessait de pousser le piston.

L'injection terminée, il s'est produit au bout de quelques instants, chez deux des animaux, de la titubation et de la prostration, tandis que chez les deux autres il n'est rien survenu. L'un des animaux est mort au bout de quarante-huit heures, dans la prostration et dans l'affaissement ; un second a succombé par accident, et les deux autres se sont rétablis.

A l'autopsie de celui qui a péri lentement, on a trouvé, comme cela est indiqué plus haut, une méningo-encéphalite ; la distension des cavités droites du cœur et des grosses veines ; des taches ecchymotiques dans les poumons, et une rougeur uniforme de la muqueuse gastro-intestinale.

Il résulte évidemment de ces expériences que le sulfate de quinine introduit brusquement, en grande quantité et d'une manière directe, dans la substance de l'encéphale, l'excite fortement et peut en provoquer la phlogose, comme on verra qu'il le fait sur quelques autres parties avec lesquelles on le met directement en contact.

Mais si l'on voulait conclure de là que les quantités de sulfate de quinine que l'absorption peut transmettre à l'encéphale, doivent produire les mêmes effets d'irritation, on se tromperait beaucoup, ainsi qu'on va le voir dans les expériences suivantes.

Dans les injections de sels de quinine vers l'encéphale, il se développe des phénomènes qui résultent évidemment, d'une part, de la pression sur l'encéphale, et, d'autre part, de l'action d'un corps étranger mis brusquement en contact avec les parties les plus intimes du tissu de cet organe. Par conséquent, les injections par les carotides vers le cerveau, sont un moyen infidèle de connaître l'action de ce médica-

ment sur l'encéphale ; mais je devais en faire connaître les résultats, afin d'éviter une lacune dans les expériences.

J'ai pensé qu'en poussant les injections par l'aorte, à l'endroit où est la crosse de cette artère, je pourrais faire pénétrer dans le cerveau, par l'intermédiaire de la circulation artérielle, une assez forte quantité de sulfate de quinine, sans exercer de pression anormale sur cet organe ; il m'a semblé, en outre, qu'en introduisant le sel de quinine au delà du cœur, et ménageant ainsi ce viscère si impressionnable à l'action de la quinine, je pourrais porter la dose de cette substance à un chiffre plus élevé que dans les injections par la veine jugulaire, et obtenir par ce moyen le maximum des effets de cette substance.

J'ai donc tenté les expériences suivantes :

Quatre-vingt-quatrième Expérience.

Sur un chien de 30 kilogrammes, à l'aide d'une canule fixée dans la carotide gauche, et enfoncée jusqu'à ce qu'elle eût pénétré dans l'aorte, j'ai injecté rapidement, et en une fois, une solution de 3 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau.

Aussitôt après l'injection, il y eut de l'agitation et une extrême titubation ; l'animal cherchait à s'échapper et à fuir ; mais, comme au moindre mouvement il tombait sur le côté, il se traînait sur le ventre en se cramponnant au sol avec les pattes, et ne pouvait se tenir en équilibre un seul instant. Son œil était animé, sa respiration agitée, sa circulation accélérée, et il y avait une sorte de tremblotement de ses muscles; c'était une espèce d'ivresse avec agitation.

Au bout de quelques minutes, il fut saisi d'un accès de convulsions de tous les membres, qui dura cinq ou six minutes et s'accompagna d'écume à la gueule.

Quelques heures plus tard, la titubation avait diminué, et elle était dissipée quatre heures après l'expérience.

Le lendemain au matin, l'animal était calme, en bon état, point fatigué ; néanmoins, il avait refusé de manger. Puis, dans la journée, il s'est remis peu à peu, et au bout de quelques jours il était complétement rétabli.

Quatre-vingt-cinquième Expérience.

Sur un chien assez fort, de 17 kilogrammes, j'ai injecté en une seule fois dans l'aorte, par la carotide gauche, dans laquelle j'avais fait pénétrer une longue canule, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau.

Pendant le temps de la première moitié de l'injection, il y eut de l'agitation et des mouvements convulsifs ; puis, l'injection terminée, il est aussitôt survenu de la prostration. L'animal est resté abattu, accablé, les pupilles dilatées ; puis la respiration s'est graduellement ralentie, et la mort a eu lieu au bout de dix minutes après l'injection.

Dans la 70e expérience, où 2 grammes de sulfate de quinine avaient été injectés de la même manière dans l'aorte, il n'y avait rien eu de particulier pendant l'injection ; mais dès qu'elle fut terminée, il y eut de la tristesse, de l'abattement et de la lenteur dans les mouvements sans aucune titubation. Huit heures après l'expérience, l'animal était complétement remis.

Quatre-vingt-sixième Expérience.

Désirant diminuer la susceptibilité de l'encéphale, et produire de cette manière une sorte de tolérance artificielle du sulfate de quinine, sur un chien de 24 kilogrammes, en bon état, j'ai injecté en deux fois, par la veine jugulaire, du côté du cœur, une solution de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans 90 grammes.

Aussitôt après l'injection, l'animal s'est trouvé légèrement affaibli, chancelant, et un peu moins vif qu'auparavant : la pression que supporte le sang dans les artères avait à peine diminué. Cet état se prolongea durant une demi-heure sans changer d'une manière appréciable, les pupilles se tenant constamment un peu étroites. A ce moment, j'injectai dans l'aorte par l'intermédiaire de la carotide gauche, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 90 grammes d'eau tiède.

A l'instant même, l'animal éprouva de l'agitation, une extrême titubation, de l'accélération dans la respiration, et un tremblotement avec frémissement des membres.

Au bout de quatre heures, la titubation avait diminué, l'animal commençait à se soutenir sur les pattes et à faire quelques mouvements ; l'agitation était complétement dissipée, mais la respiration continuait à être fréquente, et il y avait une grande répugnance au mouvement.

Dans la nuit, la torpeur augmenta ; le lendemain, l'animal était immobile, couché sur le flanc, les pupilles étroites, la respiration lente, le pouls petit et fréquent et la peau froide. La mort eut lieu dans la journée.

Ces quatre expériences sont fort concordantes, car dans trois d'entre elles il a manifestement existé, dans les premiers moments, une assez vive excitation de l'encéphale. Ainsi, immédiatement après l'injection, les animaux ont été agités, tremblants, cherchant à fuir, se cramponnant avec force au sol, ayant l'œil vif, animé, la respiration et la circulation accélérées, et présentant en même temps une extrême titubation; deux fois il y eut des convulsions.

Cet ensemble constitue évidemment une période d'excitation dont la durée est fort courte.

Puis, au bout de quelques instants dans deux de ces expériences, et au bout de quatre heures dans les deux autres, l'agitation a cessé; les animaux sont restés abattus, répugnant à se mouvoir, ou se mouvant très lentement quand on les forçait à se remuer, ayant l'œil terne, la pupille dilatée, la respiration lente, le pouls petit et la peau froide.

L'affaiblissement de la pression dans les artères, mesuré à l'hémodynamomètre, ne s'est prononcé d'une manière évidente, dans la plupart des cas, qu'au moment de l'affaiblissement.

Cet état a duré jusqu'au rétablissement ou jusqu'à la mort de l'animal, et il a constitué une seconde période, dans laquelle a dominé la sédation; cette période, qui a commencé très promptement dans deux cas et un peu plus tard dans les deux autres, a toujours eu une durée infiniment plus longue que la période d'excitation.

Dans l'une de ces expériences, l'introduction préalable d'une assez forte injection de sel de morphine n'a point empêché la période d'excitation d'avoir lieu; mais elle a rendu plus prolongée et plus intense la période de sédation.

On remarquera que dans les quatre cas d'injection vers le cerveau, et dans les quatre cas d'injection par l'aorte, on a pu faire pénétrer chaque fois, sans causer la mort instantanée, une quantité de sulfate de quinine bien supérieure à celle que permettent les injections par la veine jugulaire vers le cœur.

Ainsi, j'ai pu en injecter de 2 à 3 grammes vers le cerveau, tandis que le plus souvent je n'ai pas vu dépasser de 18 décigrammes à 2 grammes de ce sel en injection vers le cœur, sans produire la mort instantance.

On peut conclure de ces quatre expériences :

1° Que le sulfate de quinine, agissant directement sur l'encéphale, offre dans cette action une première période dans laquelle il existe une excitation non douteuse de cet organe, mais que cette période a ordinairement peu de durée et une intensité modérée;

2° Que dans la seconde période, qui se produit promptement et dure longtemps, il se manifeste des signes de sédation, lesquels, par leur durée et leur importance, constituent en quelque sorte la véritable action de cette substance;

3° Que l'encéphale résiste avec plus d'énergie que le cœur à l'action sédative de ce sel.

On comprendra facilement après cela, qu'il existe une différence tranchée entre les effets résultant de l'arrivée brusque et en quantité nôtable, du sulfate de quinine, dans la substance propre du cerveau, par la voie des injections, et ceux qui se produisent quand ce sel arrive pour ainsi dire molécule à molécule dans cet organe, par la voie de l'absorption.

Dans la première catégorie se groupent les effets qui résultent des injections vers le cerveau ou vers le cœur.

Les premiers viennent d'être indiqués; quant aux seconds, si l'on se reporte à ce qui se passe lorsque l'injection se fait par les veines du côté du cœur, on voit : 1° que lorsqu'on a rapidement injecté une forte quantité de sulfate de quinine dans la jugulaire, l'animal jette quelques cris faibles, ou s'agite légèrement pendant un instant, ou enfin éprouve un léger roidissement comme pour résister à du malaise, puis meurt aussitôt; 2° que quand l'injection se fait lentement, ou quand la dose du sel n'est pas aussi forte, il se produit à l'instant même de la titubation, de l'agitation, de la dilatation des pupilles, très peu d'accélération de la respira-

tion, un peu de tremblotement musculaire; mais surtout de l'affaissement et de la stupeur.

Dans ces dernières expériences, l'agitation des premiers moments s'est produite neuf fois sur dix-neuf cas d'injection, et cela lorsque l'injection avait été faite en une fois à la dose de 1 gramme de sel, ou lorsque ayant été faite en plusieurs fois, on avait fait pénétrer une plus forte quantité de sels. Les convulsions ne se sont manifestées que quatre fois, et toujours dans les expériences où l'on avait injecté une forte dose des sels du quinquina, en l'introduisant très étendue et par portions, à d'assez longs intervalles. La titubation s'est ordinairement dissipée dans un laps de temps qui a varié de deux à quatre heures.

Lors des autopsies, on a trouvé constamment un certain degré d'injection de la pie-mère, portant principalement sur les grosses veines, et une seule fois sur dix-neuf il y eut des traces de méningite et d'encéphalite. Ce fut sur un animal qui, après avoir reçu 4 grammes de cinchonine, avait eu des convulsions.

Dans la seconde catégorie se groupent à leur tour, les phénomènes qui résultent de l'introduction dans l'estomac ou dans l'intimité des tissus.

Ainsi, quand on étudie les effets qui se produisent après l'ingestion dans l'estomac, on observe :

1° Que quand on introduit dans cet organe, en une seule fois, 3 à 4 grammes de bisulfate de quinine, il se manifeste, au bout de peu d'instants, toujours de la titubation, quelquefois de l'agitation et rarement des convulsions; puis constamment la sédation et la tendance à l'immobilité.

Ainsi, sur douze cas d'ingestion de 2 à 4 grammes de bisulfate de quinine en une fois, soit par l'incision de l'œsophage, soit à l'aide de la sonde œsophagienne, toujours la titubation s'est produite au bout de quelques instants, a été graduellement en croissant pendant cinq ou six heures, ne s'est dissipée que très lentement, et n'a définitivement cessé qu'au bout de vingt-quatre heures.

Une seule fois il y eut au début, de l'agitation, de l'excitation, et de l'accélération des mouvements respiratoires ; deux fois il est survenu des convulsions momentanées quelques heures après l'ingestion. Dans tous les autres cas, il y avait du calme, de la tendance à l'immobilité, de la lenteur dans les mouvements et une dilatation très prononcée des pupilles. Constamment, à la titubation ont succédé l'abattement, la faiblesse, la torpeur et la disposition à l'immobilité.

. 2° Que dans les cas où l'introduction du sulfate de quinine s'est fait lentement et graduellement, il n'a plus existé de phénomènes d'excitation : les animaux n'ont plus éprouvé que la titubation, l'affaiblissement, la torpeur, la répugnance au mouvement ; ils avaient une démarche lente, incertaine, vacillante, les quatre pattes fort écartées pour agrandir la base de sustentation, un air hébété et une forte dilatation des pupilles. Deux fois sur huit expériences il a existé quelques accès de convulsions.

La titubation alla graduellement en croissant jusqu'à la mort, et ne se dissipa que pour faire place à une profonde torpeur.

Dans tous les cas d'autopsie on a trouvé une injection plus ou moins forte de la pie-mère, jamais de traces d'encéphalite, bien que les animaux eussent, dans ces deux catégories d'expériences, vécu au delà de vingt-quatre heures.

Enfin, si l'on observe ce qui a lieu après les injections faites dans l'artère crurale, dans la plèvre et dans le tissu cellulaire, on reconnaît toujours la même série d'accidents ; mais alors il n'y a plus de période d'excitation, on ne voit plus que la période de sédation.

En résumant ce qu'offrent de commun les divers groupes de cette seconde catégorie d'expériences, on trouve que la nature des phénomènes éprouvés par les animaux est la même que dans les expériences de la première catégorie : ce sont toujours des troubles qui indiquent la perversion, l'affaiblissement, la sédation, et enfin la destruction des fonctions du

système nerveux encéphalo-rachidien, mais qui varient pour la forme qu'ils ont, et pour la marche qu'ils suivent, selon que la pénétration du sel de quinine, dans le tissu de l'encéphale, se fait en masses plus ou moins considérables.

Ainsi, les phénomènes d'excitation de l'encéphale avaient eu lieu, lors des expériences d'injection directe vers le cerveau, cinq fois, et les convulsions trois fois sur huit. Après l'injection dans les veines, ces phénomènes n'ont plus eu lieu que neuf fois, et les convulsions quatre fois sur dix-neuf. Après l'injection en une seule fois dans l'estomac, il n'y eut d'agitation qu'une seule fois et des convulsions également qu'une fois sur douze. Enfin, après l'ingestion faite en plusieurs heures, on n'observa ni agitation, ni convulsion dans aucun des huit cas.

Il résulte évidemment de ces faits, que la période d'excitation du cerveau est d'autant plus courte et d'autant moins prononcée, que la pénétration des sels de quinine dans cet organe se fait lentement et que le sel est plus divisé. Que par conséquent cette période, qui est l'inconvénient de la médication par les sels de quinine à haute dose, peut ne pas exister, quand on administre ces substances par l'estomac, à l'état de division extrême et par doses fractionnées.

La seconde période, celle de sédation, se comporte d'une manière tout à fait opposée ; elle est d'autant plus prononcée et d'autant plus durable, que la dose de sulfate de quinine a été plus forte ou a été donnée d'une manière continue et par doses plus fractionnées. Ainsi, les phénomènes qui la constituent ont été, dans mes expériences, à leur maximum chez les animaux dans l'estomac desquels le sulfate de quinine avait été ingéré en plusieurs fois. Or, comme cette période de l'action du médicament est précisément celle que le médecin veut obtenir, il en résulte qu'en administrant le sulfate de quinine par l'estomac et à hautes doses, on se place dans les conditions les plus favorables au succès de la médication.

Comme les différences dans la marche des phénomènes

sont fort tranchées, elles peuvent être étudiées relativement à l'époque à laquelle ces troubles de l'encéphale commencent à se faire sentir, et relativement au moment où ils se dissipent.

Cette étude est indispensable, en ce que ce sont précisément ces troubles qui vont servir de moyen de reconnaître le moment où les sels du quinquina pénètrent dans les organes, celui où ils en sortent et le degré d'énergie avec lequel ils agissent. C'est sur la connaissance exacte de ces troubles que vont s'appuyer toutes les règles destinées à guider le médecin dans l'administration des préparations de quinquina.

Quelle que soit la voie d'introduction des sels de quinine, la titubation, qui est le phénomène le plus apparent, se manifeste rapidement; on l'observe lorsque l'introduction a eu lieu par voie d'injection dans les artères carotides ou dans les veines jugulaires, aussitôt que l'expérience est terminée, et dans ces cas elle a été tout de suite à son maximum; lorsque l'introduction s'est faite par la voie de l'ingestion dans l'estomac, la titubation s'est produite au bout de quelques minutes, quand le sel de quinine a été donné en une seule dose; elle a eu lieu, au contraire, graduellement, lentement, et plus d'une heure après le commencement de l'expérience, quand l'ingestion s'est faite par doses fractionnées. Les choses se sont passées de la même manière après l'injection dans l'artère crurale, dans la plèvre et dans le tissu cellulaire; dans ces derniers cas, la titubation a été graduellement en croissant, et n'a atteint son maximum qu'au bout de quatre à cinq heures.

Ce qui vient d'être dit de la titubation se rapporte également aux vertiges, à l'affaiblissement de la vue, à la dilatation de la pupille et à la stupeur qui se développent habituellement en même temps et dans la même proportion qu'elle.

Cette rapidité de l'action des sels du quinquina sur l'encéphale, qui équivaut presque à l'instantanéité, prouve encore, comme elle l'avait déjà fait pour le cœur, l'existence d'une action directe de ces sels sur les organes, et démontre

que, pour le cerveau comme pour le cœur, elle ne peut pas être, ainsi que M. Mèlier l'avait prétendu, un effet de la liquéfaction du sang. Il n'est pas plus possible d'attribuer à la dissolution générale du sang la titubation, les vertiges, la perte de la vue et l'affaiblissement extrême qui se produisent à l'instant même de l'injection dans une artère du côté du cerveau, qu'il ne l'a été de lui attribuer la cessation brusque des battements du cœur aussitôt une injection dans la veine jugulaire.

Ces troubles fonctionnels de l'encéphale ont une persistance qui a varié en raison de la voie par laquelle l'introduction des sels de quinine a eu lieu, et en raison du temps que celle-ci a duré.

Ainsi, après les injections faites en une fois, soit par les carotides, soit par l'aorte, ces troubles ne se sont dissipés qu'au bout de deux à quatre heures. Après les injections dans la veine jugulaire, ce n'a été qu'au bout de quatre à six heures, et après l'injection dans l'estomac, ils n'ont cessé qu'au bout de douze à quinze heures.

Quand l'introduction des sels s'est faite en plusieurs fois et qu'elle a duré pendant un laps de cinq à six heures, ces phénomènes ont eu une bien plus grande intensité et surtout une durée bien plus prolongée ; l'intensité, peu considérable de prime abord, s'est graduellement et très notablement accrue, à la différence de ce qui était arrivé quand l'introduction s'était faite en une seule fois, où les effets, intenses d'abord, allaient graduellement en décroissant. En thèse générale, la durée des troubles de l'encéphale après l'administration des sels de quinine par doses fractionnées, a généralement été le double de celle qui a suivi l'administration de ces sels en une seule prise.

Il faut induire de ce fait constant que, lorsqu'on veut frapper un seul coup énergique dans les maladies, le quinquina doit être donné en peu de doses; tandis que quand on a besoin d'une action permanente, il faut le donner à doses fractionnées.

Enfin, si l'on veut bien remarquer que ces troubles se produisent instantanément, qu'ils se dissipent d'eux-mêmes, et que, quand la mort a lieu pendant qu'ils subsistent dans toute leur intensité, on ne trouve pas dans l'encéphale de lésions matérielles suffisantes pour expliquer leur existence, on sera disposé à penser que ces altérations de fonctions sont des troubles purement dynamiques.

Il faut donc conclure de toutes ces expériences :

1° Que les sels de quinquina ont une action directe et instantanée sur l'appareil encéphalo-rachidien, dont ils pervertissent, affaiblissent et anéantissent les fonctions;

2° Que cette action se décompose en deux périodes, l'une pendant laquelle il y a de la perversion et de l'excitation ; l'autre pendant laquelle se produit la sédation;

3° Que la première période est d'autant plus prononcée que ces sels ont été introduits brusquement, directement et pour ainsi dire en masse dans le cerveau ; mais qu'alors elle a presque toujours une durée assez courte ;

4° Que la seconde période, celle que l'on cherche à obtenir dans la médication à haute dose, est en général dominante ; mais qu'elle vient d'autant plus vite et dure d'autant plus longtemps que ces sels ont été introduits indirectement, lentement et pour ainsi dire molécule à molécule dans l'encéphale ;

5° Enfin, que cette action est purement dynamique, et n'arrive au degré de phlegmasie que dans des cas rares où l'action a été trop énergique ou trop directe.

Giacomini, Sandri et M. Mêlier ont observé la même série de phénomènes, c'est-à-dire une excitation passagère, à laquelle succédait une sédation prolongée des centres nerveux, et ils ont également remarqué les mêmes altérations anatomiques, c'est-à-dire des traces de congestion dans les grosses veines de la pie-mère, et point de signes de méningite.

Quittons le champ de l'expérimentation et plaçons-nous maintenant sur le terrain de l'observation des phénomènes

qui se produisent chez les personnes qui prennent le sulfate de quinine à haute dose, nous observerons une série d'effets analogues à ceux qui viennent d'être étudiés.

Ainsi, les malades qui prennent ce sel à la dose de 25 à 30 centigrammes en une seule prise, ou à celle de 1 gramme par plusieurs prises en douze heures, éprouvent ordinairement de la pesanteur et de l'embarras dans la tête, quelquefois de la céphalalgie, souvent des bourdonnements d'oreilles, des vertiges et une légère titubation.

Si la quantité du sel a été plus forte, ou si les doses ont été trop rapprochées, ces troubles sont bien plus prononcés; ils peuvent s'accompagner d'un sentiment de plénitude, de tension et de battement dans la tête, de rougeurs et de bouffées de chaleur à la face, d'animation dans l'œil, d'épistaxis, d'agitation, d'inquiétude et de soubresauts dans les membres, tous phénomènes qui indiquent un certain degré d'excitation de l'encéphale.

Ces troubles sont le plus souvent peu prononcés et ont une durée de quelques heures, après quoi surviennent un affaissement et une somnolence modérés, un léger engourdissement et une faible prostration.

Si la quantité de sulfate de quinine a été portée à 2 grammes et au delà, donnés d'une manière continue pendant plusieurs jours, au lieu d'une sédation légère, on observe de l'accablement, un affaissement très prononcé, de la stupeur, de la somnolence, beaucoup de titubation, de la dureté de l'ouïe, de l'affaiblissement de la vue, avec dilatation des pupilles; un état très obtus de la sensibilité, un affaiblissement très prononcé des mouvements musculaires, et du frémissement avec tremblotement des membres, phénomènes qui dénotent une diminution notable dans la sensibilité générale et dans la contractilité des muscles. Et si enfin la dose de sulfate de quinine a été trop forte, ces accidents vont jusqu'à la perte complète de connaissance, la perte absolue de la vue et de l'ouïe, l'insensibilité de la peau et l'immobilité complète des membres.

Comme ces divers troubles sont importants à connaître, parce qu'ils indiquent d'une manière bien précise le mode d'action du quinquina, ils vont être étudiés chacun en particulier.

CÉPHALALGIE.

Il est rare que des malades puissent prendre au delà de 40 centigrammes de sulfate de quinine en une seule dose, sans éprouver quelque sensation particulière dans la tête; quelques malades en ressentent après 20 centigrammes. Le plus ordinairement, chez les personnes qui prennent ce sel à la dose de 1 à 2 grammes par jour, ces sensations se font ressentir à la troisième prise.

Le plus souvent, c'est une pesanteur, un embarras, une sorte de plénitude, de trouble dans la tête; quelquefois ce sont des battements ou une tension semblable à celle que produirait un bandeau fort serré.

Ces malaises sont ordinairement fort légers et ne dépassent pas, quand ils provoquent de la douleur, les limites d'un mal de tête ordinaire. Sur plus de trois cents malades auxquels j'ai administré le sulfate de quinine, je n'ai jamais vu la céphalalgie acquérir la moindre gravité. MM. Monneret et Legroux n'en ont pas vu davantage; cependant M. Mêlier, d'après le dire de Baron père, a parlé d'un cas dans lequel cette céphalalgie serait devenue intolérable.

Les malades affectés de fièvre typhoïde ne s'en plaignent pas. MM. Rilliet et Barthez disent même que la céphalalgie et les troubles des fonctions des organes cérébraux, qui sont propres à la fièvre typhoïde, ont, dans les cas observés par eux, très promptement cédé au sulfate de quinine. M. Pereira et M. Kapeler ont fait la même remarque. M. Blache et moi avons aussi très positivement constaté la même chose, car le soulagement que ces malades éprouvent du côté de la tête, nous avait frappés l'un et l'autre. M. Pereira va jusqu'à dire qu'un malade habituellement pris de

céphalalgie en fut débarrassé pendant toute la durée d'un traitement par le sulfate de quinine.

Chez les rhumatisants, cette douleur est généralement peu prononcée.

La céphalalgie ou les sensations de pesanteur et de tension dans la tête, paraissent ordinairement au bout d'une heure, quand la dose de sulfate de quinine ingéré est arrivée à 30 ou 40 centigrammes; elle ne cause le plus souvent de douleur que pendant trois à quatre heures, malgré la continuation du médicament; puis elle se transforme habituellement en une sorte de pesanteur de tête qui provoque le sommeil, et à laquelle les malades finissent par faire peu d'attention. Cependant, chez quelques malades dont la sensibilité est vive, elle dure plus longtemps.

Je ne connais qu'un nombre extrêmement petit de sujets chez lesquels elle ait persisté quelque temps après la cessation de l'emploi du médicament; encore ne suis-je pas certain que dans ces cas elle ait été un effet de la médication.

Cet épiphénomène, qui se produit dans ce cas comme dans tous ceux où il y a de la congestion vers l'encéphale, paraît dépendre de la même cause, et tenir à l'injection des vaisseaux de la pie-mère. Il s'accompagne de temps en temps d'épistaxis.

Il cède le plus souvent à l'application de quelques sangsues sous les oreilles et à des pédiluves sinapisés.

TROUBLES DE L'AUDITION.

Ces dérangements sont l'un des effets les plus constants de l'absorption du sulfate de quinine; il suffit d'une quantité de 25 à 30 centigrammes de ce sel prise en une dose, pour qu'il se produise des bourdonnements d'oreilles.

Ce bourdonnement se compose de bruits très différents les uns des autres : tantôt il imite le bruit du vent qui passe à travers les fentes d'une clôture, ou qui souffle dans le feuillage; d'autres fois, il ressemble au bruit d'une chute

d'eau, ou de la vapeur qui s'échappe avec force par l'ouverture du couvercle d'une chaudière; quelquefois il imite le bruit des cloches qui sonnent dans le lointain.

Quand le bourdonnement a pris de l'intensité, ce qui a lieu lorsque les malades prennent de 1 à 2 grammes de sulfate de quinine par jour, il s'accompagne de l'affaiblissement de l'ouïe. D'abord, cet affaiblissement est plus apparent que réel, car les malades qui se croient sourds entendent même les mots dits à voix basse; mais bientôt il n'est plus douteux, les sons perdent de leur éclat, de leur rondeur et ne produisent plus sur l'oreille qu'un bruit faible, sec, dur et désagréable; enfin, il arrive un moment où la surdité est complète. Cette surdité complète est fort rare, je ne l'ai vue que deux fois : la première fois, ce fut chez une nourrice atteinte d'un rhumatisme articulaire aigu, et qui, dès le lendemain de la prise de 4 grammes de sulfate de quinine en vingt-quatre heures, n'entendait plus les cris de son enfant; la seconde fois, ce fut après deux jours de l'administration du sulfate de quinine, à la dose de 5 grammes par jour. MM. Kapeler, Legroux et Monneret, qui ont beaucoup usé du sulfate de quinine à haute dose, ne parlent pas de surdités complètes; de telle sorte que cet accident, peu important quand il n'est que passager, doit être assez rarement permanent.

Le bourdonnement d'oreilles se produit, ainsi que la céphalalgie, peu de temps après l'ingestion du sulfate de quinine; on le voit souvent apparaître une demi-heure ou une heure au plus après l'ingestion de 40 centigrammes de ce sel, en une prise. Les malades qui en prennent de 1 à 2 grammes par jour, par cuillerées, commencent ordinairement à le ressentir après la troisième cuillerée, c'est-à-dire quand ils ont déjà pris 30 à 40 centigrammes de ce sel.

Le temps pendant lequel le bourdonnement persiste varie selon la dose du médicament et selon le temps pendant lequel son usage est continué.

Ainsi, les malades qui prennent de 25 à 30 centigrammes de sulfate de quinine en une seule dose, n'éprouvent de bourdonnements que pendant une demi-heure au moins, ou deux heures au plus.

Ceux qui en prennent de 40 à 50 centigrammes en une seule fois, les éprouvent pendant deux ou trois heures.

Ceux qui en prennent de 1 gramme à 15 décigrammes en solution, par cuillerées, dans l'espace de dix heures, les ressentent pendant huit ou dix heures après la dernière prise.

Ceux qui prennent cette même quantité plusieurs jours de suite, les éprouvent tout le temps que dure la médication, et jusqu'à douze ou quinze heures après la dernière prise.

Enfin, ceux qui prennent ce sel à la dose de 2 à 5 grammes par jour, les ressentent jusqu'à vingt-quatre à trente-six heures après la dernière prise.

La surdité s'est comportée à peu près de la même manière que les bourdonnements d'oreilles, et dans les cas où je l'ai vue, elle s'est constamment dissipée très rapidement.

La dureté de l'ouïe, et surtout la surdité, sont bien moins fréquentes que les bourdonnements d'oreilles; elles ne se voient ordinairement que lorsqu'on est arrivé à des doses de 15 décigrammes à 2 grammes de sel de quinine. On les rencontre toutes les fois que ce sel produit de véritables accidents toxiques, ainsi qu'on le voit dans les faits rapportés par MM. Giacomini, Guersent et Trousseau; de telle sorte que leur présence peut être considérée comme le caractère de ce mode d'intoxication.

Cet accident cesse ordinairement comme le font les bourdonnements qui l'accompagnent. M. Maillot, qui a traité plus de six mille malades par le sulfate de quinine à haute dose, déclare avoir constamment observé qu'il avait été passager chez les malades qui l'avaient éprouvé, et qu'il s'était dissipé au bout de quelques jours. J'ai fait la même observation.

Il n'a eu de durée plus prolongée que chez les personnes qui avaient pris le sulfate de quinine à dose excessive. Ainsi, on voit, dans les observations rapportées par Giacomini et par Guersent père, que chez ces sujets, dont l'un avait pris 12 grammes de sulfate de quinine en une seule dose, la surdité ne se dissipa qu'au bout de quelques jours, et que chez l'autre, qui en avait pris 41 grammes en peu de jours, l'ouïe ne revint que très lentement.

Enfin, il paraît avoir existé quelques cas, infiniment rares à la vérité, dans lesquels la surdité, qui ne s'était point dissipée, est devenue permanente et incurable. MM. Deleau et Ménière disent avoir rencontré l'un et l'autre quelques-uns de ces cas; mais ils reconnaissent que la surdité n'était survenue qu'après un usage du sulfate de quinine à très hautes doses, répété dans le premier pendant un laps de temps de quatre à six mois.

Voici le second fait : Un officier supérieur de l'armée d'Afrique est pris de fièvre intermittente pernicieuse avec délire, coma, etc. Il échappe à ce premier accès; on lui donne dans l'intermission courte qui lui succède, 6 grammes de sulfate de quinine. Un second accès revient, dans lequel les symptômes cérébraux ne sont pas moins violents que la première fois; tout s'apaise; le sulfate de quinine est de nouveau prodigué. Le troisième accès manque, mais l'ouïe est perdue. Dix ans se sont passés depuis cet événement, et la surdité est restée complète.

Pour quelle part la maladie elle-même a-t-elle été dans la production de cette cophose? C'est ce qu'il est difficile de déterminer; mais toujours est-il possible de supposer qu'elle a pu y être pour une part quelconque.

La nature de ces troubles de l'audition est facile à déterminer. Les simples bourdonnements d'oreilles sont ici, comme dans toutes les autres maladies où ils s'observent, le signe d'un certain degré de congestion vers l'encéphale; mais les bourdonnements plus forts, avec accompagnement de bruits particuliers, constituent la paracousie, regardée

comme un premier degré de l'affaiblissement de l'ouïe. Enfin, la surdité ne laissant aucune trace sur le cadavre des animaux qui l'ont éprouvée, cessant assez promptement dans le cas où elle est passagère, et s'étant présentée aux praticiens qui s'occupent des maladies de l'oreille, sans aucune altération appréciable des oreilles externe et moyenne, est évidemment le résultat de l'affaiblissement, puis de la paralysie du système auditif.

Les bourdonnements d'oreilles sont fatigants et ennuyeux pour les malades ; mais comme ils n'ont aucun inconvénient, on n'a point un grand intérêt ni à les éviter ni à les faire cesser; cependant, s'ils devenaient par trop gênants, ou s'ils ne cessaient point, le sulfate de quinine étant suspendu, on les arrêterait avec des topiques froids, placés sur la tête, et avec des sangsues appliquées sous les apophyses mastoïdes.

Il n'en est pas de même de la surdité : tant qu'elle se borne à de la dureté de l'ouïe, on n'a guère à s'en occuper ; mais quand elle est complète, elle doit éveiller l'attention, car elle réclame immédiatement la suspension ou la diminution notable du médicament ; et si elle ne cessait pas, il faudrait avoir recours aux frictions et injections excitantes, à l'électricité, aux vésicatoires , à la strychnine et aux médicaments toniques.

L'étude de la manière d'être du bourdonnement d'oreilles est plus importante qu'elle ne le paraît au premier abord, car elle conduit à des déductions pratiques, destinées à faire connaître le meilleur mode d'administration des sels de quinine dans les fièvres intermittentes.

En effet, l'action des alcaloïdes du quinquina se produisant, comme on va le voir, sur le système nerveux, la série des troubles fonctionnels de l'encéphale qu'elle détermine indique évidemment, par son intensité et par sa manière d'être, le degré de puissance et de durée de cette action ; or, les bourdonnements d'oreilles étant de tous ces troubles celui dont on peut le mieux saisir la marche et l'intensité, il

en résulte qu'ils peuvent servir de moyen de mesurer cette action.

On a vu que l'action du sulfate de quinine sur le système nerveux commençait à se manifester d'une demi-heure à une heure au plus après l'introduction dans l'économie d'une dose moyenne de ce sel, et de dix minutes à un quart d'heure après celle d'une dose plus élevée.

L'observation établit que cette action apparente peut durer, terme moyen :

1° De deux à trois heures après l'ingestion de 30 à 40 centigrammes, pris en une seule fois ;

2° De huit à dix heures après l'ingestion de 60 centigrammes à 1 gramme, pris en huit ou dix heures ;

3° De douze à quinze heures après l'ingestion de 1 gramme par jour, continuée pendant quelque temps ;

4° De vingt-quatre à trente-six heures après l'ingestion de 2 à 4 grammes par jour.

Avec ces données bien simples, mais bien positives, on se trouve savoir exactement :

1° Après combien de temps, à la suite d'une dose quelconque, le sel de quinquina commence à agir, et combien de temps dure son action.

2° Quel intervalle il faut mettre entre les diverses prises de la dose d'alcaloïde à donner entre deux accès d'une fièvre intermittente, afin d'avoir un effet qui ne soit pas discontinu.

On se trouve, de cette manière, à même de produire avec le quinquina une action continue, aussi forte qu'on le voudra, qui commencera quand on le voudra, qui durera aussi longtemps qu'on le voudra, et qui cessera quand on le jugera convenable.

Ainsi, quand on n'a qu'un temps d'intermission très court entre deux accès, on a la certitude qu'on pourra, si on le veut, faire agir de suite le quinquina, et n'être pas obligé d'empiéter sur l'accès suivant.

Cette faculté est de la plus grande importance dans les

maladies intermittentes périodiques, puisqu'il ne s'agit plus que de trouver le moment où se fait le molimen de l'accès, et de faire coïncider avec lui l'instant où l'action du sel de quinquina est à son maximum.

C'est ce qui sera indiqué lorsqu'il sera question, dans ce travail, du mode d'administration du quinquina dans les fièvres intermittentes.

TROUBLES DE LA VISION.

Ces dérangements sont beaucoup moins communs que ceux de l'audition, et se produisent un peu moins facilement qu'eux.

Ils n'ont ordinairement lieu d'une manière notable, qu'après l'emploi de doses d'au moins 1 gramme par jour.

Cependant, j'ai vu quelquefois des malades éprouver de légers troubles de la vue, pour avoir pris 40 à 50 centigrammes de bisulfate de quinine en quelques heures.

Dans les expériences sur les animaux, le trouble et même la perte de la vue se produisent quelques minutes après l'injection du sulfate de quinine dans la jugulaire, et un quart d'heure au plus après l'ingestion dans l'estomac. La pupille est souvent tellement dilatée, qu'on ne voit plus l'iris. Cela prouve la rapidité de l'absorption et de l'action du sel.

Sur l'homme, les choses n'arrivent pas aussi brusquement.

Les malades commencent par se plaindre d'une sensibilité assez vive au contact de la lumière; la clarté les fatigue, l'action de fixer les yeux sur les objets leur est pénible; ils éprouvent dans les yeux une sensation de tiraillement semblable à celle que produit l'usage momentané de lunettes trop fortes; leur œil est plus brillant, les pupilles sont le plus souvent dans l'état normal et la conjonctive n'est point injectée; il existe alors, d'une manière évidente, un léger degré d'excitation du nerf optique, analogue à celui qu'on observe si souvent au début des paralysies de ce nerf.

Dans un degré un peu plus avancé, les malades voient trouble, la lumière du jour leur paraît moins vive, les objets semblent plus petits, doubles, et ne sont plus aperçus nettement à une distance de 2 à 3 mètres; alors la pupille est dilatée.

Enfin, on peut voir arriver l'amaurose incomplète ou même complète, et alors les pupilles sont très dilatées et insensibles à la lumière.

Je n'ai observé que quatre fois l'amaurose incomplète, ce fut chez des malades qui avaient pris de 3 à 5 grammes de sulfate de quinine en vingt-quatre heures pendant plusieurs jours. Deux fois elle fut passagère, ne dura qu'une journée, et disparut complétement; une troisième fois, elle eut plus de durée, et, dans un dernier cas, elle ne se dissipa qu'au bout d'un mois.

M. Monneret, qui, en général, a poussé fort loin les doses du sulfate de quinine, et les a soutenues aussi longtemps que possible, a vu quatre fois l'affaiblissement momentané de la vue. Dans deux de ces cas, cet affaiblissement ne dura que quelques heures; dans un troisième, il dura une journée, et dans le quatrième, sa durée fut de cinq jours. M. le docteur Hatin m'a parlé d'un malade chez lequel l'amaurose incomplète avait persisté pendant plusieurs mois. M. Legroux, qui a donné le sulfate de quinine le plus souvent à des doses de 1 à 2 grammes seulement, paraît ne pas l'avoir observée; moi-même je ne l'avais jamais rencontrée chez les malades qui avaient pris des doses inférieures à 2 grammes par jour.

L'amaurose complète ne s'est vue que dans les cas d'intoxication par de très fortes doses; ainsi, on la voit chez les animaux dans l'estomac desquels on introduit 4 grammes de sulfate de quinine. Elle s'est vue également dans les cas cités par Giacomini et par Guersant; les malades étaient complétement aveugles, ils offraient une dilatation considérable de la pupille et une insensibilité complète de la rétine.

L'affaiblissement de la vue se produit ordinairement assez rapidement, et alors il s'accompagne de bourdonnements d'oreilles, de surdité, de vertiges, de titubation et de tremblotement des membres; il constitue l'un des effets de l'action générale du sulfate de quinine porté à hautes doses. Mais, dans quelques cas, il survient lentement, sans s'accompagner d'autre chose que des bourdonnements d'oreilles. C'est alors un phénomène local qu'on n'observe que fort rarement, et seulement chez des personnes dont la vue était déjà faible. Ainsi, ce fut chez l'un de ces sujets que l'amaurose incomplète eut la persistance dont il a été fait mention; aussi, lorsqu'on est obligé de porter le sulfate de quinine au delà de 2 grammes, il est toujours bon de s'assurer de l'état antérieur des yeux.

On a vu que le plus habituellement les troubles de la vue, à quelque degré qu'ils aient été, se sont dissipés rapidement; qu'ils n'ont eu de durée que dans les cas d'affaiblissement préalable de la vue, ou que dans ceux où la dose du sel de quinine avait été excessive. Dans ces derniers cas, cet affaiblissement paraît avoir persisté pendant un temps plus ou moins long; mais néanmoins, dans aucun cas, on n'a vu d'amaurose complète et incurable.

Les troubles de la vision, comme ceux de l'audition, ne résultent pas d'une lésion matérielle de l'encéphale ou du nerf optique; leur apparition, ainsi que leur disparition rapide, et la non-existence de lésions appréciables lors des autopsies, prouvent qu'ils dépendent d'une simple lésion dynamique de la puissance nerveuse. D'ailleurs, leur manière de se produire dénote bien que cette lésion est, comme celle du nerf auditif, un affaiblissement et une paralysie du nerf optique.

Il est évident que la simple excitation des yeux ne doit en aucune manière préoccuper le médecin, et qu'elle n'exige pas la suspension du médicament; tandis qu'au contraire, l'affaiblissement à un degré notable de la vue en réclame la

cessation, et que l'amaurose réclame l'usage des remèdes excitants employés en pareils cas.

VERTIGES ET TITUBATION.

Les vertiges sont, comme les bourdonnements d'oreilles, l'un des effets les plus ordinaires du sulfate de quinine.

Ils se produisent dès que la dose de ce sel dépasse 40 à 50 centigrammes en une fois, ou 8 à 10 décigrammes en vingt-quatre heures.

On ne les voit ordinairement qu'après l'apparition du bourdonnement d'oreilles.

Ils sont d'abord très légers, se bornent à occasionner de l'étourdissement et de la vacillation, et ne se font sentir que quand le malade se met sur son séant. Puis ils augmentent, et il arrive souvent que lorsque les malades veulent se lever, ils chancellent, leur figure rougit ou pâlit, leurs yeux se troublent et voient des bluettes; il survient de la nausée, un tremblotement des membres, puis une sorte de syncope avec de légers tremblements convulsifs.

Ces troubles, qui n'ont aucune importance, quoiqu'ils aient beaucoup inquiété quelques médecins qui les voyaient pour la première fois, cessent constamment dès que la personne qui les éprouve est placée dans une position horizontale.

La disposition aux vertiges subsiste souvent plusieurs jours, après qu'on a cessé l'emploi du sulfate de quinine. Aussi, il n'est pas rare de voir des convalescents de rhumatisme traité par ce sel, être saisis, la première fois qu'ils se lèvent, d'étourdissements qui les font chanceler; mais cette sensation ne dure qu'un instant; il suffit de s'asseoir ou de se jeter sur un lit pour la faire cesser, et ordinairement elle ne reparaît plus. Cet effet, joint à d'autres qui seront examinés plus loin, prouve que l'action à fond de la quinine dure plus longtemps que les troubles ordinaires de l'encéphale ne le feraient supposer.

La titubation est moins fréquente que les vertiges, et ne se voit, en général, que lorsqu'on est arrivé aux doses de 15 décigrammes à 2 grammes de sulfate de quinine par jour.

Elle s'accompagne, dans la plupart des cas, de troubles de l'audition et de la vision, d'une légère stupeur, d'une certaine indécision, d'un air d'étonnement et de lourdeur dans les traits de la face, d'un tremblotement dans les membres et d'une lenteur dans lés mouvements.

M. Monneret paraît avoir observé cet état plusieurs fois, et a cru devoir le désigner sous un nom qui rappelle la ressemblance qu'il pourrait avoir avec la fièvre typhoïde : il l'a nommé état typhique.

La titubation se dissipe assez promptement, et ne dure jamais plus d'un à deux jours après la cessation de l'usage des sels de quinine.

Les vertiges et la titubation peuvent s'accompagner d'épistaxis, surtout chez les malades qui ont des rougeurs à la face. Cette perte de sang se borne le plus souvent à quelques gouttes de liquide, et peut se renouveler pendant quelques jours.

Ces deux symptômes, qui sont l'apanage de la fièvre typhoïde, loin de subir une augmentation par l'usage du sulfate de quinine dans cette maladie, éprouvent au contraire, ainsi que l'ont reconnu la plupart des observateurs, une notable diminution.

Leur nature ne peut, comme celle des troubles précédents, être l'objet d'un doute; elle est évidemment le résultat d'un certain degré de congestion vers l'encéphale, en même temps que celui d'une perversion et d'un affaiblissement de la puissance nerveuse.

Quelques médecins ont voulu considérer l'épistaxis comme une preuve de la liquéfaction prétendue du sang, résultat de l'action du sulfate de quinine; ils se sont appuyés sur la fréquence de ces hémorrhagies dans les fièvres typhoïdes, où le sang, disent-ils, est liquide.

Mais on sait que les épistaxis ont lieu dans tous les cas où il existe un certain degré de congestion vers l'encéphale, que le sang soit liquide ou qu'il ne le soit pas; et si ces saignements sont communs dans la fièvre typhoïde, c'est que dans cette maladie il y a constamment une injection plus ou moins forte des vaisseaux de l'encéphale.

L'existence des vertiges et de la titubation à degré modéré ne doit modifier en rien la médication par le sulfate de quinine. Mais si le dernier de ces troubles était assez prononcé, il faudrait, soit diminuer la dose du médicament, soit le suspendre complétement, et n'en reprendre l'emploi qu'au bout de quelques jours.

DÉLIRE.

Ce mode d'altération de l'intelligence s'observe rarement; il ne se voit guère que quand les sujets sont doués d'une vive susceptibilité nerveuse, quand il existe un état, soit fébrile, soit pléthorique, ou enfin quand on a donné trop brusquement et par prises trop fortes des doses élevées de sulfate de quinine.

Ainsi, M. Trousseau a vu une religieuse de l'Hôtel-Dieu de Tours et un ancien militaire être saisis du délire pour avoir pris, l'une 14 décigrammes, l'autre 3 grammes de sulfate de quinine en une seule fois. On l'a vu une autre fois à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Husson, chez un homme qui en avait pris 4 grammes par doses infiniment rapprochées. Je ne l'ai observé que six fois sur plus de deux cents malades atteints de rhumatisme et traités par ce médicament : une première fois ce fut chez une femme très bizarre et fort adonnée au vin; une seconde fois chez un sujet pléthorique affecté de congestion cérébrale habituelle, et les autres fois chez des sujets très impressionnables. MM. Monneret et Legroux paraissent n'avoir pas eu l'occasion de l'observer chez leurs rhumatisants; M. Vigla l'a pu voir chez deux des siens.

Chose remarquable, M. Blache, M. Kapeler, M. Jadelot et moi, nous n'avons jamais observé le délire dans les cas de fièvre typhoïde où il n'existait pas avant le traitement; bien plus, nous avons constaté que non-seulement la quinine n'a point augmenté le délire quand il existait, mais que fort souvent elle l'a diminué.

Le délire quinique se présente sous deux formes différentes : tantôt il est bruyant, agité, s'accompagne de rougeur à la face, de chaleur à la peau, d'accélération du pouls, de loquacité et de cris; les malades sont bruyants, agités, criards, leur œil est brillant, les membres sont trémulants; tantôt, mais plus rarement, il est calme comme une sorte de rêvasserie; il s'accompagne de stupeur, de prostration et de répugnance au mouvement. L'épouse de l'un des médecins les plus distingués de Paris, obligée, pour une névalgie de la tête, de prendre fréquemment le sulfate de quinine à la dose de 3 et 4 grammes, est saisie chaque fois d'un délire gai qui la fait chanter.

On a donné le nom d'ivresse quinique à cet état, parce qu'il se comporte à peu près de la même manière que l'ivresse par les liqueurs fermentées : il se produit assez brusquement, s'accompagne de vertiges, de titubation, de bourdonnements d'oreilles, de troubles de la vue et de tremblotement des membres, comme l'ivresse par l'alcool; il s'accroît graduellement tant que les sujets sont sous l'influence de la substance enivrante, et durant tout ce temps il offre les mêmes phénomènes; puis il décroît régulièrement et cesse, comme le fait l'ivresse par les alcooliques, après une durée de trois à quatre heures, en laissant après lui de la céphalalgie et du brisement des membres.

L'ivresse quinique n'a pas plus de rapport avec une phlegmasie des méninges, que l'ivresse par le vin n'en a avec l'encéphalite produite par l'alcool pris en quantité immodérée.

Le délire ne se déclare guère qu'après trente-six heures d'usage du sulfate de quinine, et, comme on l'a vu, il ne

dure que quelques heures; cependant, chez un très petit nombre de malades, il a persisté plus longtemps, dégénérant en une sorte de déraisonnement, mais ne s'accompagnant point d'agitation.

Cet accident n'offre ordinairement aucune gravité. Il paraît résulter d'un certain degré de congestion cérébrale accompagnée d'une excitation spéciale du cerveau; c'est une sorte de névrose.

On le prévient :

1° En n'employant qu'avec beaucoup de discrétion les préparations de quinquina à hautes doses, chez les personnes qui offrent des indices d'un travail habituel vers l'encéphale et chez celles qui son douées d'une grande susceptibilité nerveuse. La disposition aux congestions de l'encéphale se reconnaît aux signes ordinaires, et la susceptibilité se mesure par la manière suivant laquelle sont supportées les affections morales et les boissons fermentées.

2° En n'administrant jamais que de petites doses de ce médicament à la fois, par exemple, de 5 à 10 centigrammes de sulfate de quinine toutes les heures, dans les premiers jours.

Le traitement du délire quinique consiste dans la suspension du médicament, dans l'emploi de la saignée, dans l'application des sangsues et des topiques froids sur la tête, quand il y a des signes d'excitation, et dans l'usage des opiacés, quand il n'y en a pas de signes.

MÉNINGITE.

Cette phlegmasie constituerait l'un des accidents les plus graves que l'on puisse attribuer au sulfate de quinine, si les faits qu'on a rapportés étaient aussi concluants qu'on a pu le penser. Trois de ces faits ont été publiés; je dois les étudier avec soin pour en déterminer la valeur.

Le premier s'est rencontré à l'Hôtel-Dieu (1); il a eu lieu chez un jeune homme pléthorique, convalescent d'une variole et pris d'un rhumatisme articulaire aigu, qui fut traité par le sulfate de quinine en poudre à la dose de 3 grammes. Le premier jour, il y avait de l'amélioration; mais le second jour, à peine les deux tiers du médicament avaient-ils été pris, que le malade fut saisi d'un délire violent et agité qui dura six heures, et qui fut suivi d'un collapsus de quelques instants, après quoi le malade succomba.

A l'autopsie, on trouva une injection très vive de la pie-mère, l'adhérence de cette membrane avec la surface du cerveau, un ramollissement du cœur avec décoloration des couches internes des fibres musculaires de cet organe, un ramollissement avec ecchymoses du foie et de la rate, un engouement général des poumons avec des ecchymoses sous les plèvres, une injection hémorrhagique de la membrane muqueuse du tube intestinal et la liquéfaction du sang.

Dans cette observation, rédigée sous l'influence évidente d'idées préconçues, manquant des détails les plus importants, à tel point qu'elle semble avoir été écrite de mémoire et plusieurs mois après l'événement, il est impossible d'attribuer, comme l'a fait son auteur, les accidents à l'emploi du sulfate de quinine.

D'abord, on a omis de donner la description de l'état du malade avant l'administration du sel de quinine, puis on ne s'est pas occupé de constater s'il y avait eu disparition du rhumatisme avant ou après l'apparition du délire. Enfin, on ne paraît pas avoir songé à l'existence possible d'une phlébite, lors des recherches anatomiques.

C'est cependant de ce fait qu'on est parti pour attribuer aux sels de quinine la propriété de liquéfier le sang, de produire toute la série possible des accidents toxiques, et pour établir une similitude entre les lésions cadavériques trouvées après un état d'agitation excessive d'une durée de six heures, et celles qu'on a rencontrées chez des animaux morts à la suite d'un état de prostration et de stupeur qui aurait duré de quinze à vingt heures.

Tout ce qu'on peut tirer, selon moi, de cette observation,

(1) *Examinateur médical*, t. III, p. 194, 15 janvier 1843.

est qu'on ne peut établir aucun rapport entre les altérations anatomiques et la cause prétendue des accidents. Ainsi, d'après la narration, les accidents dits toxiques ont éclaté brusquement et n'ont duré que quelques heures. Or, il est complétement impossible qu'une maladie de six heures puisse produire des adhérences de la pie-mère au cerveau, un ramollissement jaune du cœur et un ramollissement du foie et de la rate, comme on les a trouvés à l'autopsie de ce malade.

Il est bien probable que le rhumatisme n'était pas simple, et qu'il existait déjà une méningite. Ce fut l'opinion du médecin expérimenté (Récamier) qui traita le malade. Les faits suivants vont montrer à quel point sa pensée a été juste.

Le second fait (1) est à peu près analogue au précédent; seulement le médecin qui l'a rapporté, bien que partisan du traitement du rhumatisme par les saignées coup sur coup, s'est montré plus circonspect que le rédacteur de l'observation précédente ; car il s'est, relativement à la cause des accidents, renfermé dans un doute philosophique qui lui fait honneur.

Un jeune homme est admis à l'hôpital Saint-Antoine pour un rhumatisme articulaire aigu fort intense, accompagné d'accidents qui furent attribués à une endocardite. On donna le sulfate de quinine en poudre à la dose de 1 gramme par jour.

Au bout de deux jours, le rhumatisme avait très notablement diminué, et le pouls était tombé de 110 à 70 pulsations. Mais, vers le soir, apparurent de l'agitation, puis du délire avec face rouge, *contraction des pupilles*, strabisme et contracture des membres supérieurs. On suspendit à l'instant même la médication ; on fit une forte saignée et une application de sangsues. Le délire n'en continua pas moins toute la nuit, et fut suivi, le lendemain matin, d'un collapsus extrême et d'une gêne de respiration qui amenèrent la mort.

A l'autopsie, on trouva la pie-mère très épaissie, colorée en rouge dans quelques points, et doublée en d'autres par un épanchement de lymphe plastique, partout adhérente à la pulpe cérébrale dont la sur-

(1) *Du rhumatisme articulaire aigu*, par Bienfait, thèse de 1847.

face est ramollie et se déchire quand on veut les séparer; la substance du cerveau fortement injectée, la membrane séreuse de la valvule mitrale sèche, dépolie, avec son tissu sous-séreux légèrement épaissi.

Ce fait est encore plus significatif que le précédent, car il est encore plus impossible qu'une méningite avec épaississement de la pie-mère, épanchement de lymphe plastique, adhérences générales de la pie-mère au cerveau et ramollissement de la périphérie de ce dernier organe, soit le résultat d'une maladie qui n'aurait duré que quinze à dix-huit heures.

Il faut nécessairement admettre que la méningo-encéphalite trouvée à l'autopsie existait avant l'apparition du délire et des accidents attribués au sulfate de quinine, et l'on peut, avec raison, rapporter à cette phlegmasie les phénomènes qu'on avait supposé à tort dépendre d'une endocardite dont les seules traces étaient les légères altérations trouvées à la valvule mitrale.

Dans le premier fait, le malade avait pris 7 grammes de sulfate de quinine en deux jours ; dans celui-ci, on n'en avait administré que 1 gramme en poudre, ce qui est assurément une dose peu en rapport avec les accidents produits.

Le troisième fait va servir de confirmation aux précédents; il s'est passé sous les yeux de M. le docteur Piédagnel (1), alors médecin à l'hôpital Saint-Antoine.

Une jeune fille est prise d'attaques épileptiformes, avec congestion cérébrale, pour lesquelles on est obligé de pratiquer une saignée. Celle-ci donne naissance à une phlébite grave avec gonflement phlegmoneux de tout le membre supérieur, accidents comateux et fièvre vive. Au bout de quelques jours, un rhumatisme articulaire aigu semble s'ajouter à la maladie; puis un érysipèle se déclare le long du membre supérieur déjà malade, et la jeune fille se trouve être dans un état des plus graves. Presque toutes ses articulations sont douloureuses et tuméfiées; un érysipèle phlegmoneux occupe tout le bras et l'avant-bras; la respiration est accélérée, et le pouls est à 130. Ce fut alors que, ne pouvant plus

(1) Observation communiquée par M. le docteur Piédagnel.

faire de traitement antiphlogistique, on eut la pensée de recourir au sulfate de quinine, qui fut donné en poudre, à la dose de 3 grammes par jour en trois prises. Il parut se faire une certaine amélioration, et l'on porta graduellement la dose à 5 grammes; mais le quatrième jour de cette médication, la malade, qui avait déjà pris les quatre cinquièmes de cette dose en quatre fois, fut brusquement saisie d'agitation et de délire, ce qui n'empêcha pas les gens de service de lui administrer encore son cinquième gramme en une fois. A l'instant même, les accidents augmentèrent : la tête se renversa en arrière, les yeux devinrent insensibles à la lumière et au toucher, avec dilatation des pupilles et convulsion du muscle droit supérieur. Il y eut perte de connaissance. Bientôt survinrent des alternatives d'agitation et de coma ; la respiration s'accéléra, le pouls s'affaiblit tout en se maintenant à 100 pulsations. Cet état dura dix heures, après quoi survint la résolution complète des membres, la gêne de la respiration, l'affaiblissement du pouls, puis la mort au bout de treize heures d'accidents.

A l'autopsie, on trouva la pie-mère fort injectée, l'arachnoïde de la convexité couverte d'une exhalation albumineuse concrétée en longs filets très durs ; le cerveau affaissé et toute sa périphérie fortement injectée, ramollie et presque diffluente ; le cœur rempli de sang noir et poisseux, ses cavités droites contenant des caillots dont l'un paraissait ancien ; les poumons engoués dans leur partie postérieure ; toutes les articulations d'un côté du corps pleines de pus, et celles de l'autre côté rouges et renfermant une assez grande quantité de synovie d'un aspect purulent ; la veine saignée, rouge, épaissie, avec son tissu cellulaire ambiant infiltré de sérosité.

Il est encore évident, dans ce cas, que l'exhalation pseudomembraneuse déjà concrète qui se voyait sur l'arachnoïde, et le ramollissement diffluent de toute la périphérie de l'encéphale jusqu'à une certaine profondeur, sont des lésions qui n'ont pas pu se produire en treize heures, et que les accidents qui se sont manifestés durant ce temps n'ont point été leur expression symptomatique. En considérant le développement successif des accès épileptiformes, du coma, d'une phlébite intense, d'un érysipèle phlegmoneux de tout un membre, et la formation du pus dans la plupart des articulations, il n'est pas douteux que la malade n'ait été affectée de l'un de ces états graves, à la suite desquels naissent les encéphalites, les phlébites et la puru-

lence, et que ce ne soit à cet état que doivent être rapportées les lésions trouvées à l'autopsie, et non au sulfate de quinine.

Seulement, l'administration de ce médicament me paraît n'avoir pas été faite d'une manière convenable et pouvoir être considérée avec raison comme la cause des derniers accidents éprouvés par la malade. En effet, donner le sulfate de quinine par masses de 1 gramme en une prise, plusieurs fois par jour, est un mode d'administration vicieux; et de plus, ingérer une de ces doses au moment où éclatent des accidents qui devraient au contraire les faire suspendre, c'est ajouter à ces accidents. Aussi, chez cette malade se sont produits les phénomènes caractéristiques de l'intoxication quinique, l'insensibilité des nerfs optiques et l'insensibilité générale, la chute du pouls, etc., phénomènes qui précisément ont manqué dans les deux faits précédents.

Par conséquent, il faut admettre que les trois faits qui viennent d'être rapportés sont tout simplement des cas où la méningite, latente pendant quelques jours et à des degrés différents, s'est terminée par une explosion brusque d'accidents.

Il reste maintenant à déterminer si la médication par le sulfate de quinine à haute dose doit être considérée comme la cause de cette explosion, ou si elle ne doit être regardée que comme une simple coïncidence. Pour cela, il faut peser les motifs sur lesquels on s'est fondé pour attribuer ces accidents au sulfate de quinine, puis constater comment ils se sont produits, et voir s'il ne s'en dévoloppe pas de pareils dans des cas où ce médicament n'a pas été employé.

M. Mélier a présenté, le premier, la liquéfaction du sang comme une preuve de la spécificité de l'action du sulfate de quinine dans le cas qu'il a rapporté.

On a déjà vu que la liquéfaction du sang ne pouvait pas rendre raison des accidents qui se produisent chez les animaux, à l'instant même où l'on introduit brusquement dans

leur économie une assez forte dose de ce sel. On a vu ensuite que non-seulement il n'y avait pas de liquéfaction dans la plupart des expériences d'intoxication par la quinine, mais même que le sang contenait, dans ces cas, une plus grande proportion de fibrine que dans l'état normal. On va voir maintenant que, même en faisant à ce médecin la concession de l'existence de cette liquéfaction, elle serait loin d'être un argument favorable à son hypothèse.

En effet, si l'on examine, sous le rapport de l'état du sang, les trois faits dont je viens de donner l'analyse, on trouve :

1° Que dans l'un d'eux, qui a été vu le premier, au moment où M. Mialhe venait de publier quelques considérations desquelles il semblait résulter que les sels de quinine avaient la propriété d'épaissir le sang et de le rendre plus concrescible, M. Piédagnel avait rencontré le sang poisseux (c'est-à-dire visqueux), collant, et le cœur contenant des caillots, dont l'un paraissait ancien, par conséquent fait pendant la vie.

2° Que dans le second, sur lequel M. Mêlier s'est appesanti lorsqu'on a pensé que la quinine liquéfiait le sang, on avait trouvé le sang liquide dans le cœur et dans les gros vaisseaux;

3° Et que dans le troisième, qui a été observé plus tard que les précédents, et à une époque où l'idée de la liquéfaction du sang avait abandonné les esprits, l'auteur de l'observation n'avait rien vu d'anormal dans le sang. Donc rien ne prouve que la liquéfaction du sang soit la cause de ces accidents morbides.

M. Vigla (1), médecin de la maison municipale de santé, qui s'est beaucoup servi du sulfate de quinine dans le traitement des rhumatismes, a fait, il y a peu de temps, à la Société des médecins des hôpitaux, une communication qui pourrait donner lieu de supposer que l'emploi du sulfate de

(1) *Archives de médecine*, juillet 1853.

quinine n'a pas été sans influence dans la production des méningites survenues dans le cours du rhumatisme articulaire aigu. Il a donné l'observation de quatre cas d'accidents cérébraux sur des rhumatisants traités par le sulfate de quinine. Chez trois d'entre eux, des méningites mortelles étaient survenues. Je me hâte de dire que ce judicieux praticien, non-seulement n'a pas eu la pensée d'attribuer ce singulier hasard à la médication employée, mais qu'il cherche même à prévenir cette pensée; car il fait observer : 1° qu'il n'a jamais donné que 1 à 2 grammes de ce sel en poudre par jour ; 2° que chez l'un des malades, 1 gramme ayant été donné le premier jour du traitement, il y eut dans la nuit même une agitation excessive, avec délire ; 3° que chez deux malades on avait cessé l'emploi du sel de quinine, depuis deux jours chez l'un, et depuis quatre jours chez l'autre, quand les accidents ont paru ; 4° que chez un quatrième malade, le délire ayant cessé aussitôt que le rhumatisme avait reparu aux articulations, on avait pu reprendre l'usage du sulfate de quinine, aux mêmes doses qu'avant le délire, et que la guérison s'était faite promptement.

Les expériences faites sur les animaux, lesquelles démontrent à la vérité une action excitante momentanée sur l'encéphale de la part des sels de quinine, démontrent aussi que cette action ne devient la cause de phénomènes graves d'excitation, que quand ces sels sont introduits trop brusquement ou à des doses excessives, et prouvent qu'ils ne produisent la véritable méningite que par exception, puisque je n'en ai trouvé que deux cas, sur soixante autopsies d'animaux morts par intoxication quinique.

L'observation de ce qui s'est passé chez les malades constate bien l'existence de troubles cérébraux et d'un délire passager, mais point celle de la méningo-encéphalite.

Depuis 1842, le traitement que j'emploie de préférence contre le rhumatisme articulaire aigu, est celui par le sulfate de quinine. Je n'en mets jamais d'autres en usage, excepté dans les cas où l'existence d'une phlegmasie grave de l'un

des viscères splanchniques, ou l'excitabilité trop vive des malades, ne permet pas d'y avoir recours; or, depuis ce temps, je n'ai vu que deux cas de méningite mortelle sur les malades traités par le sulfate de quinine, et l'un d'eux est celui dont M. Auburtin a parlé dans sa thèse inaugurale.

Ce sont les seuls cas que j'aie vus sur plus de trois cents malades affectés de rhumatisme aigu ou de maladies diverses, que j'ai traités par le sulfate de quinine à haute dose.

Or, une proportion de deux cas de méningite grave survenus dans un grand service d'hôpital, durant l'espace de douze ans, ne dépasse rien de ce qui s'observe ailleurs.

M. Monneret, qui a employé ce sel avec beaucoup d'énergie, n'a pas non plus vu de méningite; M. Legroux n'en cite pas d'exemples.

M. Delens et M. Mêlier lui-même, qui ont conseillé ce médicament à haute dose dans les méningites, ne l'ont certainement pas fait dans des vues d'homœopathie.

Il s'agit maintenant de rechercher si dans les rhumatismes et dans les arthrites purulentes, traités autrement que par les sels de quinine, il ne survient pas des accidents exactement semblables à ceux qui ont été vus chez les malades dont il vient d'être question, et si dans ces cas il ne se présente pas quelque chose de particulier qui les distingue.

Or, précisément la méningite est une des complications qui surviennent de temps en temps dans le rhumatisme, quel que soit le traitement employé.

M. le docteur Sée (1) a prouvé, dans un travail sur la chorée, qu'il existait entre le rhumatisme et les centres nerveux des relations beaucoup plus intimes qu'on ne l'avait supposé, et comme preuve, il a montré que sur 100 cas de rhumatisme articulaire aigu observés durant le cours de quatre années à l'hôpital des Enfants de la rue de

(1) *Gazette des hôpitaux*, n° du 4 janvier 1845.

Sèvres, 61, c'est-à-dire les deux tiers, coexistaient avec la chorée.

Or, de la chorée à la méningite il n'y a qu'un pas.

J'ai rapporté dans un autre travail un assez grand nombre de faits de ce genre, appartenant à Stoll, à Quarin, à Abercrombie, à Makintosh, à Scudamore, à A. Berard, à Marjolin, à MM. Chomel, Blache, Coqueret, Deguise père, etc. M. Hervez de Chégoin, dans une note lue à l'Académie de médecine, a rapporté trois cas de méningite survenue dans le cours d'un rhumatisme, et dans l'un de ces trois cas la mort eut lieu rapidement. L'an dernier, il s'est présenté un cas de méningite foudroyante sur un rhumatisant, dans les salles de M. Bouillaud. Moi-même j'en ai obversé deux chez des femmes rhumatisantes qui avaient suivi un traitement fort orthodoxe par les saignées.

Je tiens de M. le docteur Valleix le fait suivant qu'il a eu tout récemment l'occasion d'observer :

Un jeune homme de bonne santé est admis à l'hôpital de Bon-Secours, pour un rhumatisme articulaire aigu de faible intensité. Les accidents rhumatismaux et fébriles avaient si peu d'importance, qu'on ne fit point de traitement actif, et qu'on se borna à l'application de quelques sangsues et à l'extrait aqueux d'opium à petite dose ; on comptait même sur une prompte terminaison de la maladie, lorsqu'au troisième jour, sans cause appréciable, le malade fut brusquement saisi d'un délire violent, avec agitation extrême, sentiment de strangulation et hydrophobie ; ces accidents durèrent toute la nuit et se terminèrent par le collapsus, le râle et la mort. A l'autopsie, on trouva l'engouement des vaisseaux capillaires des principaux organes, et les traces d'une méningite.

L'an dernier, M. Gosset (1) a lu à la Société des médecins des hôpitaux l'observation d'un cas de rhumatisme aigu, traité par les saignées puis par l'opium à petite dose, dans

(1) *Actes de la Soc. méd. des hôpitaux*, 2e fascicule.

lequel se présentèrent rapidement des phénomènes de congestion cérébrale promptement suivis de la mort.

M. Vigla y a ajouté celle d'un rhumatisant, qui, traité seulement par la formule des saignées coup sur coup, n'en fut pas moins pris des phénomènes d'une méningite suraiguë à laquelle il succomba en quelques jours.

M. Bourdon, à la même Société, a rapporté que ces faits étaient plus communs qu'on ne le supposait, et il a cité plusieurs de ses collègues qui en avaient observé de semblables, après diverses sortes de traitements.

M. Cossy (1) rapporte aussi deux faits de ce genre chez des rhumatisants traités par l'azotate de potasse.

Enfin, on trouve dans la *Gazette médicale de Liége*, 1854, n° 9, le fait suivant, qui offre une analogie complète avec celui de M. Vigla :

Un homme est pris de rhumatisme articulaire aigu ; la tuméfaction des articulations disparaît brusquement et sans cause appréciable ; elle est remplacée par un délire violent avec fièvre vive ; on pratique deux saignées qui semblent amener de l'amélioration ; mais bientôt les accidents reparaissent : on administre le sulfate de quinine à la dose de 60 centigrammes, dans un moment où il semble y avoir une sorte de rémission ; le délire se calme, mais chaque jour il revient périodiquement. On donne de nouvelles doses de sulfate de quinine ; enfin ce délire cesse, et quelques jours après le gonflement reparaît aux articulations ; au bout de quelques jours le malade guérit.

Dans ce cas, le sulfate de quinine, loin d'augmenter les accidents cérébraux, les a fait disparaître.

Ainsi, les faits d'apparition brusque de délire violent suivi de mort prompte, survenant dans le cours d'un rhumatisme aigu, et ayant pour cause une méningite, n'étaient pas rares avant l'emploi du sulfate de quinine. L'observation ne prouve pas qu'ils soient devenus plus fréquents depuis l'emploi de ce mode de traitement.

(1) *Archives de médecine*, janvier 1854.

De plus, si l'on observe attentivement tous ces faits, on voit qu'ils se ressemblent et qu'ils se rapportent tous à deux formes bien caractérisées : la première, qui est la plus rare, est la véritable méningite aiguë, avec production de pseudo-membranes, et dont la durée est de quelques jours; la seconde, qui est la plus commune, est la simple congestion cérébrale, débutant d'une manière brusque, n'ayant qu'une durée de quelques heures et ne laissant après elle qu'une faible injection.

Les deux formes sont constamment précédées de la disparition brusque et complète des douleurs et des tuméfactions articulaires, et elles ont été suivies, quand les malades ont guéri, de leur réapparition dans les lieux primitivement affectés. Elles ont presque constamment amené la mort.

L'apparition de ces graves épiphénomènes avait si peu paru devoir être attribuée au traitement, que la plupart des auteurs s'en sont pris soit au rhumatisme lui-même, soit à des causes accidentelles. Ainsi, pour Storck, cela est dû à la nature même de l'épidémie rhumatismale; pour Stoll, c'est la matière rhumatismale qui quitte les membres; pour M. Hervez de Chégoin, c'est un rhumatisme cérébral; pour d'autres, c'est l'intervention du froid, etc., etc.

Rien ne prouve donc que le sulfate de quinine ait produit les accidents qu'on lui a attribués; je ne nie cependant pas la possibilité de la production de la méningite sous l'influence de l'administration de ce sel. Le sulfate de quinine provoquant les vertiges, la titubation, les épistaxis, la céphalalgie et le délire, doit, théoriquement parlant, être susceptible de produire la méningite. L'expérience démontre qu'heureusement les choses vont rarement jusque-là, et qu'elles se passent comme elles le font avec les alcooliques : ceux-ci produisent très fréquemment une série de troubles cérébraux assez analogues à ceux que produit le sulfate de quinine, et cependant, ainsi qu'on le sait, ils provoquent rarement la véritable méningite. Quoi qu'il en soit, on évi-

tera toujours cet accident grave en prenant les précautions convenables, c'est-à-dire en observant la susceptibilité des malades, et en n'administrant jamais les sels de quinine que par fractions et sous forme soluble.

CONVULSIONS.

Ce trouble, l'un des plus graves, est excessivement rare. Il ne s'est produit, dans les expériences sur les animaux, que quand on avait introduit le sulfate de quinine dans l'économie ou trop brusquement, ou en quantité trop considérable.

Je ne l'ai vu durer d'une manière continue pendant plusieurs heures que chez un seul animal ; le plus ordinairement, les convulsions arrivent par accès, soit au moment même de l'introduction du sel quand on l'injecte dans les voies de la circulation, soit quelques heures après, quand la pénétration s'est faite d'une autre manière, soit enfin au moment où les animaux sont près d'expirer.

Quelquefois il n'y a qu'une seule attaque convulsive, d'autres fois il y en a plusieurs, et leurs retours sont le plus souvent spontanés ; cependant, sur un chien, ils avaient lieu sous l'influence des excitations.

Ce sont des secousses analogues à celles des convulsions de l'éclampsie ; elles ont de l'intensité, et ne se bornent à de faibles tremblotements que quand elles ont lieu au moment de la mort.

Deux fois seulement elles furent l'effet ou l'accompagnement d'une méningite ; dans deux autres cas, elles ne laissèrent après elles que des traces de congestion dans la pie-mère et dans le cerveau.

Sur l'homme, on a très rarement vu le sulfate de quinine provoquer des convulsions. Cependant, on en trouve quelques exemples dans les auteurs, ainsi, Torti (1) cite deux cas de fièvres intermittentes graves dans lesquels les convul-

(1) *Therapeutice specialis*, lib. I, cap. x, p. 130.

sions ont succédé à l'emploi de la poudre de quinquina, et il attribue cette névrose à ce que la fièvre de ces malades était une intermittente dépurative (idée théorique qui avait cours à cette époque). Talbot, au rapport de Blégny, avait vu cet accident survenir après l'usage du quinquina pris en très grande quantité.

M. Pereira (1) rapporte que, parmi les cas de fièvre typhoïde traités à l'hôpital Saint-Antoine par le sulfate de quinine à la dose de 4 grammes par jour, il y en eut quatre dans lesquels il y eut des convulsions épileptiformes.

M. Mêlier (2), qui, dans un mémoire pour le sulfate de quinine inséré dans le tome X du *Recueil des mémoires de l'Académie de médecine*, a rapporté, page 558, un cas où il prescrivit le sulfate de quinine à haute dose contre les convulsions des enfants, en conseillant de suivre son exemple, n'en rapporte pas moins, page 736 du même volume, et dans un autre mémoire, cette fois contre le sulfate de quinine, un cas où il attribue un accès de convulsions épileptiformes qu'on lui a rapporté être survenu chez un vieillard traité par un confrère, à une quantité de ce sel qui avait cependant été relativement plus faible que celle que lui-même avait employée chez son malade atteint de convulsions.

Je dois ajouter que cet accès convulsif, si judicieusement interprété, s'était déclaré douze jours après la suspension du sulfate de quinine, qui n'avait été administré que pendant trois jours, et que huit ou dix mois après, ce malade eut un second accès tout à fait semblable au premier, pour la forme, pour l'intensité et pour la durée, sans avoir repris de quinine, et que cet accès fut le dernier, car la personne mourut quelque temps après : on peut donc rayer ce fait.

Enfin, M. Piédagnel a fait connaître le cas, rapporté plus haut, où une sorte de rigidité tétanique avait succédé à l'usage de sulfate de quinine donné à doses mal réglées.

(1) Pereira, *Emploi du sulfate de quinine à haute dose*, thèse de 1841.
(2) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X.

M. Blache et moi n'avons jamais observé la moindre apparence de convulsions ni chez les malades atteints de fièvre typhoïde, ni chez les rhumatisants, et cependant le sulfate de quinine a été journellement porté chez les premiers de 3 à 6 grammes en vingt-quatre heures.

Nous pensons que les convulsions qu'on a observées à l'hôpital Saint-Antoine ont été provoquées par quelque irrégularité commise dans l'administration du médicament (ce qui fut évident pour l'un des cas), et nous avons la certitude qu'en fractionnant les doses et en ne les poussant pas trop haut, on évitera constamment cette sorte d'accidents.

Dans les quatre cas où les malades avaient été pris de ces convulsions durant le cours de la maladie à laquelle ils succombèrent, on ne remarqua, lors de l'autopsie, rien autre chose que les altérations spéciales à la maladie et qu'une simple injection de la pie-mère; cela porte à supposer que, dans ce cas, les convulsions ont été, comme cela se voit dans d'autres circonstances, le résultat d'une simple congestion des vaisseaux de la pie-mère.

On préviendra ce très grave accident en n'administrant jamais le sulfate de quinine à haute dose chez un malade dont le cerveau serait le siége d'une phlegmasie de cet organe, et en n'en donnant jamais de trop fortes doses à la fois. Le traitement consistera dans l'emploi des évacuations sanguines, locales ou générales, dans l'application des topiques froids sur la tête et dans l'usage de l'opium.

COLLAPSUS GÉNÉRAL.

On a vu, dans les expériences, que les animaux auxquels on administre les sels de quinine, après avoir éprouvé des phénomènes d'agitation pendant un temps assez court, se calment, ont des mouvements qui deviennent de plus en plus lents, et finissent par tomber dans l'immobilité, leur respiration et leur pouls se ralentissant et s'affaiblissant graduellement, la surface de leur corps se refroidissant

peu à peu, et la mort arrivant au milieu du collapsus le plus complet.

Des phénomènes de même espèce et de semblable intensité, se sont présentés chez l'homme. M. le docteur Favier, qui a observé sur lui-même les effets du sulfate de quinine, qu'il s'était administré en état de santé normale, les décrit de la manière suivante (1) :

A 8 décigrammes de sulfate de quinine pris en solution concentrée, il éprouvait d'abord des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, puis un besoin très vif de manger.

A 16 décigrammes, somnolence, trouble des idées, bourdonnements intenses, surdité presque entière et tiraillements d'estomac.

A 32 décigrammes, tendance insurmontable au sommeil, besoin absolu de repos, vertiges, affaiblissement extrême comme après un jeûne très prolongé, et tel que la marche était impossible.

Dans les cas où le sulfate de quinine avait été porté à des doses excessives, comme dans le fait de Giacomini, où, par erreur, la personne avait pris 12 grammes de quinine dans un verre d'eau, en une seule fois, et comme dans les deux cas cités par Guersant père, où les malades avaient pris de 16 à 32 grammes de ce même sulfate, plusieurs jours de suite, on a observé la même série d'accidents portés à un plus haut degré. Ces personnes offraient les accidents du collapsus quinique ; elles se sont affaiblies graduellement jusqu'à tomber dans l'affaissement le plus complet ; il y avait une extrême prostration, une immobilité absolue, un coma profond, une perte presque complète de connaissance, l'insensibilité de la peau, la perte de la vue et de l'ouïe, la dilatation et l'immobilité des pupilles, une coloration livide ou violacée de la face, une respiration profonde, un affaiblissement graduel du pouls et un refroidissement de toute la peau.

(1) Fabvier, thèse de Montpellier, 1848.

Lorsque les malades ne prennent que de 2 à 3 grammes de sulfate de quinine par jour, on n'observe pas de semblables accidents. M. Blache et moi n'avons jamais rien vu de pareil chez nos malades pris de fièvre typhoïde, malgré la prédisposition qu'offre cette maladie à la prostration, et bien que nous ayons quelquefois donné jusqu'à 6 grammes par jour. Cependant, si on donnait de pareilles doses dans des cas de fièvre typhoïde présentant la forme adynamique, on augmenterait certainement le collapsus et on tuerait le peu de vie qui reste. Chez les rhumatisants, on observe seulement de l'abattement, une expression de fatigue dans les traits de la face, de la titubation, une apparence de stupeur, de la disposition à la somnolence, de l'accablement, de la répugnance au mouvement et un pouls mou.

Ces troubles, que n'explique aucune altération matérielle de l'encéphale ainsi que des autres organes, et qui ne sont pas nécessairement liés, ainsi qu'on l'a vu, à une liquéfaction du sang, ne peuvent dépendre que d'un affaissement et d'une destruction de la puissance nerveuse ; ils sont exactement de la même espèce que ceux qu'on a vus se produire sur les nerfs auditif et optique.

Les stimulants, tels que l'éther, le café, le vin généreux, les frictions avec le baume de Fioraventi ou les fumigations avec le benjoin ou les baies de genièvre, sont les moyens à opposer à cet état, que je n'ai jamais vu offrir de gravité ; cependant il paraît y en avoir eu dans un cas observé par M. Monneret, où néanmoins le malade se rétablit ; il en fut de même chez le malade de Giacomini. Je ne connais de cas de mort que celui qu'a cité Guersant.

J'avais cru avoir observé quelque chose d'analogue chez un homme qui n'avait pris que de 2 à 4 grammes de sulfate de quinine en vingt-quatre heures, pendant quelques jours ; mais je me suis convaincu depuis que les accidents observés chez lui avaient été complétement indépendants de l'action du sulfate de quinine.

Dans le désir de ne rien dissimuler et même d'aller au-

devant des imputations, j'avais, dans une de mes communications précédentes, compté ce cas parmi ceux où le sulfate de quinine pouvait avoir provoqué des accidents; on s'en est emparé et on l'a fait servir à grossir le nombre des cas où le sulfate de quinine avait été nuisible.

Je reprends la concession que j'avais faite, et je donne ici l'analyse de l'observation, à l'appui de ma manière de voir.

Un homme de quarante-deux ans, d'une constitution très détériorée, fort affaibli, fort maigre, entra à l'hospice Cochin en novembre 1842, pour des douleurs anciennes de tout le membre inférieur droit, qui simulaient une arthrite avec névralgie chronique du nerf sciatique. On lui donna le sulfate de quinine en poudre à la dose de 4 grammes pendant deux jours, de 3 grammes pendant un jour, et de 2 grammes le quatrième jour. Le malade avait éprouvé une diminution notable dans ses douleurs et supportait fort bien la médication, lorsque, le troisième jour, il ressentit de la constriction à la base de la poitrine et une sorte d'anxiété à la région précordiale, qui engagèrent à diminuer la dose du sulfate de quinine.

Dans la nuit du quatrième jour, cet homme, qui s'était trouvé très bien dans la soirée, fut pris brusquement d'une abondante diarrhée : il eut coup sur coup plusieurs selles; deux ou trois d'entre elles contenaient beaucoup de sang et furent une véritable hémorrhagie; à la suite de ces évacuations, il se manifesta rapidement un état syncopal dont voici les traits :

Figure décolorée, yeux profondément déprimés dans leurs orbites, pupilles étroites; pas de céphalalgie, pas de vertiges, pas de titubation; quelques bourdonnements d'oreilles, intelligence entière, langue pâle et humide, sentiment de constriction à la gorge; pas de nausées, pas de coliques; respiration normale, battements de cœur faibles et précipités, absence de pouls aux radiales, peau pâle et froide, et sentiment de faiblesse extrême. On tenta de ranimer les forces avec du vin, du café, de l'éther, des frictions stimulantes, des linges chauds; mais on ne put y parvenir, et la mort eut lieu au bout de quatre heures de cet état.

A l'autopsie, on trouva l'encéphale dans l'état normal, sans la plus légère trace de congestion; les poumons souples, non engoués et d'aspect normal, même dans leur partie postérieure; le cœur de consistance normale, contenant, ainsi que l'aorte, du sang en caillots denses, mais peu abondant; la membrane muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle à l'état normal, et la membrane muqueuse de la plus grande

partie du côlon, avec une teinte uniforme d'un rose vif, résultant d'un pointillé très serré, semblable à celui qu'on voit dans certains cas de choléra; enfin, la rate petite. Un énorme abcès froid siégeait dans la fesse, communiquait dans le petit bassin, et s'accompagnait de la carie de l'os iliaque de ce côté.

Cet état syncopal ne ressemble en rien au collapsus produit par le sulfate de quinine; il s'est développé brusquement, ne s'est accompagné d'aucun des phénomènes qui se sont toujours montrés dans les cas d'intoxication et qui en sont, en quelque sorte, les signes caractéristiques; on n'y a vu ni coma, ni vertiges, ni titubation, ni dilatation des pupilles, ni insensibilité des nerfs auditif et optique; on y a vu, au contraire, les phénomènes opposés : une intelligence entière, la conservation, sans aucune altération, de la sensibilité générale, de la vue, de l'ouïe, l'étroitesse des pupilles, etc.

A l'autopsie, on trouva la même différence : point de congestion des veines de la pie-mère, point d'engorgement des poumons, point de coloration des membranes muqueuses, comme on les trouve après l'action du sulfate de quinine; au contraire, un état anémique et seulement une phlogose et une coloration assez vives de la plus grande partie du côlon.

Évidemment ce malade n'a présenté, soit pendant la vie, soit après la mort, aucun des phénomènes de l'intoxication par le sulfate de quinine, et il a succombé, non au collapsus quinique, mais bien à un état syncopal survenu à la suite d'évacuations alvines excessives et d'une hémorrhagie intestinale, comme cela se voit dans quelques cas. Les personnes qui supposent que les sels de quinine liquéfient le sang seraient peut-être disposées à attribuer l'hémorrhagie intestinale à cette liquéfaction. Mais comme à l'autopsie on a trouvé ce liquide en caillots très fermes, il est évident que cette hypothèse tombe d'elle-même. Il faut donc admettre que la mort a été complétement indépendante de l'action du sulfate de quinine.

PARALYSIES DES MEMBRES.

Le docteur Scott, dans des essais faits sur lui-même, avait observé une certaine impotence des membres. On trouve dans un compte rendu de la clinique de M. Récamier (1), que le sulfate de quinine, donné à trop fortes doses, avait causé des paralysies; mais cette assertion est une simple citation de ce professeur, et ne se trouve accompagnée d'aucun fait précis.

J'ai injecté une fois 2 grammes de sulfate de quinine dans l'artère crurale d'un chien vers l'extrémité supérieure du membre, de manière que le liquide pénétrât du côté des capillaires artériels; il en est résulté rapidement une forte titubation, mais pas d'affaiblissement appréciable de ce membre, où pourtant l'injection a dû séjourner.

Chez les rhumatisants, on observe qu'il y a dans quelques cas une sensation de fourmillement, d'agitation avec soubresauts dans les membres, quelquefois plus forte dans ceux qui sont le siége des douleurs que dans les autres; qu'enfin, chez quelques-uns d'entre eux, il s'y est manifesté un sentiment de pesanteur et d'engourdissement, mais jamais rien qui ait ressemblé à de la paralysie.

EFFETS SUR LE PROLONGEMENT RACHIDIEN.

Le sulfate de quinine a été donné comme moyen thérapeutique de la myélite chronique dans trois circonstances différentes :

1° Dans les cas où il existe dans les membres influencés par la maladie de vives douleurs, soit de fourmillement, soit d'élancement, soit de déchirure; dans ces acas, la douleur diminué ou a cessé d'autant plus brusquement qu'elle était plus intense; le sulfate de quinine s'est évidemment comporté comme un stupéfiant;

(1) *Bibliothèque médicale*, t. I, p. 127. Martinet.

2° Dans les cas de tremblements comme convulsifs des membres; là il n'a donné d'autre résultat que quelques soubresauts involontaires dans ces membres;

3° Dans les cas d'affaiblissement et même de paralysie des muscles des membres; il s'est produit encore des soubresauts et des contractions involontaires des muscles, surtout dans ceux qui étaient le plus sous l'influence de la portion de moelle épinière malade, de telle sorte qu'il n'est pas douteux que le sulfate de quinine n'ait agi comme un excitant de la partie de moelle épinière prise de phlegmasie chronique.

En résumant tous ces effets de l'action des sels de quinine sur l'encéphale, on est forcé de reconnaître : 1° que ces sels déterminent d'abord un degré faible et passager d'excitation sur cet organe, puis bientôt une sédation qui s'accroît graduellement, et qui peut aller jusqu'à la destruction de la puissance nerveuse; 2° que cette action s'accompagne d'un certain degré de congestion des grosses veines de la pie-mère, semblable à celle qui se voit après l'action de tous les stupéfiants; 3° qu'il n'en résulte le plus habituellement aucune autre altération matérielle des organes.

ACTION DE LA CINCHONINE.

Il faut maintenant étudier l'influence que les autres alcaloïdes du quinquina exercent sur l'encéphale. Je commence par celle de la cinchonine pure et de ses sels tenus en dissolution dans l'eau acidulée avec l'acide sulfurique.

Quand cette substance a été injectée dans la veine jugulaire, sur les animaux, à la dose de 2 et 4 grammes (expériences 32e et 38e), elle a provoqué des convulsions qui ont été passagères dans la première expérience, mais qui ont duré jusqu'à la mort dans la seconde; ces convulsions se sont comportées comme celles que cause le sulfate de quinine, et n'ont eu lieu que parce qu'une très grande quantité de sulfate de cinchonine avait pénétré brusquement dans l'économie.

Les animaux ont éprouvé, comme avec la quinine, de la stupeur, de la prostration, de la lenteur dans les mouvements et de la tendance à l'immobilité ; mais dans aucun cas la vue n'a paru altérée, et les pupilles ont conservé leur dimension normale ou étaient rétrécies.

A l'autopsie, on a trouvé l'injection de la pie-mère, la distension des grosses veines, et les autres signes de congestion et de ralentissement de la circulation qu'on a l'habitude de trouver après l'administration des sels de quinine.

Dans un des cas, l'injection, qui avait été portée jusqu'au point de constituer une méningite, avait amené des adhérences avec la substance du cerveau : l'animal avait reçu 4 grammes de sulfate de cinchonine en injection.

Sur les malades, on observe à peu près les mêmes effets que ceux que produit le sulfate de quinine. J'avais cru dès l'abord que les troubles de la vue ne se produisaient pas autant avec la cinchonine qu'avec la quinine ; c'était une erreur, car j'ai depuis constaté le contraire : sur neuf rhumatisants qui prirent le sulfate de cinchonine à haute dose sept fois il y eut des troubles très prononcés de la vue, tandis que, sur la moitié d'entre eux, il n'y avait point eu de surdité : l'action sur l'ouïe s'était bornée à quelques bourdonnements. Les vertiges, la titubation se produisirent de la même manière. Cependant, comme je n'ai point eu l'occasion de porter les quantités de sulfate de cinchonine au delà de 3 grammes par jour, je ne puis déterminer ce qui arriverait à des doses plus élevées; mais il est probable, d'après ce qui s'est produit sur les animaux, qu'elles se comporteraient comme celles de la quinine.

Si la nature des effets est la même, la puissance n'est pas égale. Ainsi, jamais les animaux n'ont résisté à 2 grammes de sulfate de quinine en injection ; ils sont toujours morts pendant l'injection elle-même ; tandis que deux animaux sur sept ont pu résister à cette dose de cinchonine, et que l'un d'eux en a supporté 4 grammes.

Sur les malades, j'ai constaté qu'il fallait 15 décigrammes de sel de cinchonine pour obtenir les mêmes résultats que ceux que donne 1 gramme de sel de quinine. Ainsi, la cinchonine agit sur l'encéphale comme la quinine, seulement sa puissance d'action est plus faible du tiers.

ACTION DE LA QUINIDINE.

La quinidine exerce sur l'encéphale la même action que la quinine ; je n'ai point expérimenté cet alcaloïde sur les animaux, mais je l'ai bien étudié sur les malades, et j'ai constaté que les phénomènes cérébraux qu'il produit sont exactement les mêmes et ont absolument la même intensité que ceux que produit la quinine. La quinidine est sous ce rapport l'égale de la quinine, et par conséquent est supérieure en puissance à la cinchonine.

ACTION DE LA QUINOÏDINE.

La quinoïdine se comporte de la même manière que la cinchonine; elle a la même action et paraît avoir la même puissance.

ACTION DE L'EXTRAIT MOU DE QUINQUINA.

L'extrait mou de quinquina (expériences 39e, 40e et 41e), injecté dans les veines à la dose de 4 à 5 grammes, n'a pas produit les phénomènes d'excitation que provoquent la quinine et la cinchonine. Immédiatement après l'injection, on n'a observé que des phénomènes de prostration, un affaissement extrême, des pupilles très dilatées, une diminution de la vue, une respiration lente et haute, la presque immobilité des membres ; l'animal restait à plat sur le ventre ou sur le côté, sans exécuter le moindre mouvement, comme s'il était ivre-mort. Tous ces accidents ont persisté jusqu'à la mort de l'animal ou jusqu'à son rétablissement.

A l'autopsie, on trouvait une congestion des veines de la pie-mère et une distension des gros troncs veineux.

Sur les malades, l'observation ne donne pas des résultats aussi évidents. Je n'ai pas, du reste, fait de nombreuses tentatives; les extraits de quinquina n'étant point identiques entre eux, relativement aux quantités de quinine et de cinchonine qu'ils contiennent, plusieurs d'entre eux, faits avec des écorces rejetées par les fabricants de sels de quinine, n'en contenant même pas du tout, ce composé n'est pas de nature à servir à des recherches exactes.

J'ai voulu parer à cette variabilité de composition, et constituer en quelque sorte un quinquina artificiel, en combinant le sulfate de quinine avec des extraits amers ou astringents, tels que ceux de ratanhia, de genièvre, et alors j'ai pu observer qu'à dose égale, le sulfate de quinine ainsi combiné donnait moins de titubation, moins de vertiges, moins de bourdonnements d'oreilles et moins de céphalalgie que le sulfate de quinine administré seul.

Bien des auteurs avaient déjà remarqué que le quinquina en substance occasionnait moins de troubles que ne le font les sels de quinine. Malheureusement cette absence d'effets toxiques vient tout simplement de ce qu'il se produit une nouvelle combinaison chimique; le sulfate de quinine s'unissant au tannin et aux matières colorantes contenues dans ces extraits, ainsi que nous l'avons constaté, M. Quévenne et moi, il en résulte des sortes de tannates ou de gallates encore plus insolubles que ne l'est le sulfate de quinine neutre lui-même, bien moins absorbables que lui, et par conséquent moins actifs; de sorte que les choses se réduisent à l'absorption d'une moindre quantité de quinine (1).

(1) Ces recherches ont été faites de 1842 à 1845; elles ont été publiées dans mon mémoire en 1848, longtemps avant qu'il ne fût question du tannate de quinine de M. Barreswill.

ACTION DE L'EXTRAIT SEC DE QUINQUINA.

L'extrait sec de quinquina (expériences 42e, 43e et 81e), injecté dans la veine jugulaire à des doses qui ont varié de 6 à 12 grammes, n'a provoqué, dans aucune des expériences, la moindre altération appréciable des fonctions de l'encéphale, car les animaux n'ont présenté aucun trouble, et ont paru aussi fermes dans leurs mouvements et aussi vifs qu'avant les expériences.

Chez les malades, l'extrait sec de quinquina délayé dans des potions à des doses de 4 à 15 grammes n'a produit non plus aucun effet appréciable sur l'encéphale et sur ses dépendances; de telle sorte qu'on peut le considérer comme étant absolument sans action appréciable sur ces organes.

Je l'ai graduellement porté chez une dizaine de chlorotiques jusqu'à la dose de 15 grammes, à prendre en un petit nombre de fois dans une potion gommeuse, sans observer le moindre effet physiologique.

Il est évident, d'après ce qui précède, que le tannin et les rouges cinchoniques n'ont aucune influence directe sur l'appareil encéphalique.

L'action des diverses substances qui entrent dans la composition du quinquina étant bien déterminée, il était rationnel d'expérimenter l'action des substances qu'on est dans l'usage de considérer comme douées de la propriété de produire la sédation du système nerveux, pour comparer leur puissance avec celle du quinquina.

Parmi tous ces médicaments, l'acide cyanhydrique est la substance dont les effets se rapprochent le plus de ceux du sulfate de quinine.

Injecté dans la veine jugulaire du côté du cœur, l'acide cyanhydrique médicinal du Codex, à la dose de 60 gouttes, produit un affaiblissement dans la pression du cœur, indiqué bientôt par un grand abaissement de la colonne de mercure de l'hémodynamètre; puis de l'agitation, des cris,

une roideur convulsive, suivis bientôt de l'affaissement et de la mort.

Introduit à haute dose dans l'estomac des animaux, il détermine toujours des convulsions et une roideur tétaniques qui durent pendant un certain temps, après lesquelles surviennent le collapsus et la mort.

On remarque dans cette action, comme dans celle du sulfate de quinine, deux périodes bien distinctes, mais on y trouve cette différence, qu'avec ce dernier sel, la période d'excitation dure peu de temps, que la roideur des membres est infiniment faible, passe comme l'éclair quand elle existe, et que les convulsions n'ont lieu que par exception ; tandis qu'avec l'acide cyanhydrique l'excitation dure longtemps, la roideur tétanique et les convulsions sont fortes et constantes. La période de prostration qui succède est, au contraire, très courte avec l'acide cyanhydrique, tandis qu'elle est fort longue avec le sulfate de quinine.

Les sels de morphine, injectés à la dose de 10 à 20 centigrammes dans la veine jugulaire, produisent aussi la prostration, la lenteur dans les mouvements, l'affaissement, le ralentissement de la respiration, mais à un degré moins prononcé qu'avec le sulfate de quinine à dose de 1 à 3 grammes. Ils n'amènent pas d'affaiblissement de la vue, car ils déterminent au contraire le rétrécissement de la pupille (88e, 89e et 90e expériences).

L'extrait de belladone, injecté de la même manière, à la dose de 1 gramme, produit les mêmes effets, sauf l'influence sur les pupilles (91e expérience).

L'extrait de jusquiame, injecté à la dose de 1 gramme, n'a déterminé sur l'encéphale aucun effet appréciable.

La décoction de feuilles de digitale et la digitaline brune n'ont amené que des étourdissements et de la lenteur dans les mouvements, mais jamais une prostration et un affaissement semblables à ceux que produit le sulfate de quinine ; enfin, aux doses où elles produisent ces effets, même à degré modéré, elles occasionnent la mort des animaux.

La salicine, injectée jusqu'à 10 grammes dans la jugulaire des animaux, ou bien administrée jusqu'à la dose de 12 grammes à des malades, ne provoque absolument aucun trouble sur l'encéphale.

On peut donc regarder comme établi que, parmi les substances stupéfiantes, l'acide cyanhydrique est la seule dont la propriété sédative ait une puissance égale à celle du quinquina, mais qu'en même temps il recèle une action tétanique incomparablement plus forte que celle des alcaloïdes du quinquina, ce qui lui donne une grande infériorité, quand il s'agit d'en obtenir des effets sédatifs.

Les autres narcotiques n'ont point de propriétés hyposthénisantes aussi prononcées; ils produisent l'assoupissement, mais ils ne détruisent pas la puissance nerveuse et ne l'annihilent pas comme le fait le sulfate de quinine.

Il résulte des travaux des toxicologistes, de ceux des thérapeutistes et des expériences comparatives que j'ai faites, qu'il existe une grande différence entre le mode d'action du quinquina et celui des opiacés et des narcotiques.

L'opium et les narcotiques qui lui ressemblent calment les douleurs, combattent l'agitation, amènent le sommeil, provoquent le coma, rétrécissent les pupilles, n'influencent que très peu la propriété spéciale de chacun des sens; ils excitent assez fortement le cœur, et ne le débilitent ensuite que très modérément; ils n'ont aucune influence sur la calorification; loin d'engourdir la peau, ils y provoquent un sentiment de prurit très incommode; ils excitent les organes génitaux; et enfin ce n'est qu'à des doses fort élevées et dans des cas fort rares qu'ils produisent la paralysie. Comme effet matériel, les opiacés provoquent une congestion considérable de l'encéphale et de ses enveloppes.

Les alcalis du quinquina ne se bornent point à calmer, ils détruisent directement la force nerveuse; ils ne stupéfient pas, ils paralysent; leur action ne se borne pas à

influencer l'encéphale, elle se fait sentir sur les sources de la vie, sur le cœur, sur la circulation et sur la calorification. Comme effets matériels, ils laissent après eux une très médiocre congestion de l'encéphale, mais une stagnation considérable du sang dans les gros vaisseaux du thorax et de l'abdomen.

De deux sujets sursaturés, l'un d'opium, l'autre de sels de quinine, le premier sera dans le coma, son facies sera celui d'un apoplectique; il aura la figure turgescente, la peau chaude et sudorale, le pouls plein ; ses membres exécuteront çà et là des mouvements automatiques. Le second conservera l'intégrité de son intelligence, mais il ne verra plus, n'entendra plus, sentira d'une manière fort obtuse; sa peau sera pâle et froide, il n'aura plus de voix ; son souffle glacé s'exhalera avec peine; ses membres seront flasques et sans mouvements; enfin les battements du cœur, petits et rares, finiront par s'arrêter.

Cette propriété destructrice de la puissance nerveuse ne se fait pas sentir seulement sur l'homme, elle s'exerce aussi sur les animaux, pour lesquels les alcaloïdes du quinquina sont un véritable poison.

On sait que, chez les insectes et chez les annélides, le système nerveux viscéral est prédominant, et qu'il joue le rôle principal ; or, j'ai constaté que les mouches, les fourmis, les limaçons, les vers de terre, sont rapidement tués quand on les mouille suffisamment d'une solution concentrée de sulfate de quinine. Les sels de quinine agissent d'une manière extrêmement toxique sur le système nerveux de ces animaux ; ceux d'entre eux qui ont la peau molle, se contractent et se contournent dans tous les sens avant de mourir.

Muni de cette notion, je me suis adressé aux droguistes, et tous m'ont assuré que les écorces des quinquinas étaient, de toutes les écorces, celles qui se conservent le plus longtemps saines ; on ne voit jamais, quelque anciennes qu'elles soient, les écorces de quinquina être piquées des vers,

tant qu'elles conservent un certain degré d'amertume. J'ai vu chez M. Dubail, commerçant très distingué, un suron de quinquina oublié depuis plusieurs années dans un coin obscur de ses magasins; on l'a ouvert devant moi : les écorces, quoique déjà ramollies et moisies, n'offraient pas trace de piqûres de vers. Les écorces de quinquina pourraient se conserver des centaines d'années.

Je ne fais qu'indiquer cette particularité, de laquelle, je n'en doute pas, on pourrait faire dans les arts des applications utiles. Ainsi, par exemple, la reliure des livres faite avec des peaux imprégnées de sels de quinine vaudrait certainement autant que celle qu'on fait avec le cuir si vanté de la Russie; en rendant aux livres le service de leur donner de la durée, le quinquina ne ferait que leur rendre ce que ceux-ci lui ont donné : le privilége de l'immortalité. En économie rurale, les solutions de sels de quinine pourraient être employées comme des insecticides.

On peut donc considérer la quinine et la cinchonine comme étant placées par la nature dans l'écorce des cinchonas, pour servir de moyens de protection à l'aide desquels l'arbre est mis à l'abri des atteintes destructrices des insectes. Ces alcaloïdes sont destinés à servir de moyen de conservation de l'arbre contre les causes de destruction. C'est là leur destination dans ce grand dessein de la nature, qui fait tout pour la conservation des espèces. L'emploi du quinquina contre la fièvre n'est qu'un emprunt fait par le génie de l'homme, en dehors des grandes lois générales qui dirigent tout vers un but final.

Voltaire a donc commis une série d'erreurs très peu philosophiques dans ce quatrain critique si célèbre :

Dieu mûrit à Moka, dans le golfe Arabique,
Le café nécessaire aux pays des frimats;
Il met la fièvre en nos climats,
Et le remède en Amérique.

Le café est bon et utile en tous lieux; il l'est surtout dans

les pays chauds. Quant à la fièvre, elle se trouve partout, voire même dans le pays du quinquina; et enfin la quinine et la cinchonine sont faites pour les cinchonas et non pour l'homme.

Il est rationnel de supposer que la médecine puisse, dans les cas où les actions du système nerveux sont élevées au-dessus du type normal, tirer parti de propriétés aussi prononcées.

Gandini (1), en 1761, avait déjà reconnu par des expériences que le quinquina, pris en substance et à dose élevée, augmentait la disposition au sommeil. Plus tard, M. Bally, dans sa clinique, Delens et Guersant, aux articles *Quinine*, ont considéré les sels de quinine comme des calmants ; j'ai moi-même, nombre de fois, produit ou enlevé le sommeil à volonté, en donnant ou en supprimant à des malades le sulfate de quinine.

Je dois citer le fait suivant comme type de la puissance narcotique de cet alcaloïde.

La nommée Camben, femme âgée de vingt-sept ans, brune, grande, forte et n'ayant jamais été atteinte de rhumatisme, accouche à la Maternité le 17 mai 1843. Deux ou trois jours avant l'accouchement, elle ressentait déjà quelques douleurs dans l'épaule et dans le bras droit.

Le lendemain, elle est décidément prise d'un rhumatisme aigu du poignet et de la main gauche, puis de l'articulation coxo-fémorale gauche.

Après quelques jours d'emploi de topiques émollients et de bains, le genou droit se prit à son tour et devint gonflé, douloureux et tendu. On appliqua, en plusieurs fois, un grand nombre de sangsues et des cataplasmes arrosés de laudanum ; on continua à faire prendre deux bains par jour, et l'on administra de fortes doses d'opium à l'intérieur.

Mais, malgré ce traitement, les douleurs du genou de-

(1) *Traité des maladies nerveuses*, t. II, p. 497.

vinrent telles, que la malade jetant nuit et jour des cris perçants, on fut obligé de l'éloigner des autres malades, dont elle empêchait le repos, et de la faire transporter à l'hôpital Cochin, où elle arriva le 27, après dix jours de souffrances. Ne me souciant pas d'employer le sulfate de quinine dans une monoarthrite phlegmoneuse, je prescrivis 10 centigrammes d'extrait aqueux d'opium et deux bains par jour, en même temps que des cataplasmes arrosés de laudanum.

Ce traitement n'amena pas la plus légère amélioration, bien que l'opium eût été porté à 20 centigrammes par jour, et qu'on eût encore appliqué quatre-vingts sangsues autour du genou.

Enfin, au bout du troisième jour, les douleurs avaient la même violence qu'au commencement ; la malade était dans un état d'agitation inimaginable, elle n'avait cessé de gémir nuit et jour, et de pousser des cris qui effrayaient les assistants.

Voulant à tout prix faire cesser cet état, je remplaçai l'opium par 25 décigrammes de sulfate de quinine en solution dans un julep gommeux. L'effet fut si prononcé, qu'à la troisième cuillerée de la potion, il survint du calme, la malade s'assoupit pour la première fois depuis treize jours, dormit le reste de la journée et toute la nuit. Le lendemain, il n'y avait presque plus de douleurs; non-seulement le simple contact du doigt, qui auparavant était si douloureux, pouvait être supporté, mais même la malade pouvait remuer le genou. A partir de ce moment, les douleurs ont cessé, bien que la maladie ait suivi la marche lente d'une monoarthrite.

M. Sandras (1) raconte l'histoire d'une femme hystérique, affectée depuis longtemps de contracture des membres, accompagnée de douleurs très vives le long des muscles contracturés. Les douleurs étaient habituellement calmées

(1) *Traité des maladies nerveuses.*

par une dose de sulfate de quinine de 1 gramme, et, dit M. Sandras, la malade a l'habitude de demander son sulfate de quinine chaque fois qu'elle souffre trop de ses douleurs.

Je pourrais multiplier les citations, si ces dernières ne suffisaient pas.

Il résulte de là que les affections apyrétiques, dans lesquelles la douleur est un phénomène dominant, peuvent être combattues avec avantage par le sulfate de quinine, donné à des doses plus élevées que celles auxquelles on peut donner les autres narcotiques.

Hahnemann, qui ne voit rien comme les autres, affirme qu'on ne trouvera le quinquina salutaire que quand il troublera le sommeil de la nuit.

La propriété calmante ne se borne pas aux maladies apyrétiques, elle se manifeste même dans les maladies fébriles et dans celles où il existe des altérations organiques. C'est d'après ce principe que le sulfate de quinine est utile dans le rhumatisme articulaire aigu. J'ai vu, dans des cas de suppuration intérieure, des douleurs très vives qui accompagnaient la collection purulente être complétement dissipées par le sulfate de quinine, quoique la collection purulente elle-même n'eût pas été modifiée. Enfin, dans les phlegmasies de l'encéphale et de ses annexes, cette propriété se montre d'une manière remarquable, malgré la coexistence d'une phlegmasie. C'est de là que dérivent les avantages qu'on peut tirer du quinquina dans les affections ataxiques.

Enfin, l'un des effets les plus puissants qui résultent de la puissance destructive de la vie que recèle le quinquina, est la propriété d'enrayer, ou au moins de troubler les divers actes pathologiques qui nécessitent pour leur exécution, le concours simultané d'un certain nombre d'organes; de prévenir de cette manière toute congestion, tout raptus, toute fluxion, tout mouvement inflammatoire; d'entraver, en un mot, tout travail pathologique. C'est d'après cette propriété que le quinquina peut être utile pour combattre

les fièvres, les maladies discontinues, les maladies intermittentes, et pour troubler un travail imminent de suppuration.

ACTION SUR LES ORGANES DE LA RESPIRATION.

L'appareil respiratoire est l'un de ceux sur lesquels le quinquina à hautes doses exerce le moins d'influence.

Le professeur Giacomini n'avait pu, dans ses expériences, constater aucune action de la part du sulfate de quinine sur les organes pulmonaires. Dans les autopsies qu'il fit pendant ses recherches, il trouva constamment les poumons rosés, souples et sans engouement. Seulement, il avait noté dans plusieurs cas que les veines pulmonaires étaient distendues par le sang.

M. Mêlier (1), qui expérimenta quelque temps après sur le même sujet, rapporte au contraire que, dans les six expériences qu'il fit, des altérations anatomiques fort prononcées, et qu'il résume dans les termes suivants, existaient dans les organes :

« Poumons congestionnés, infiltrés de sang, avec des » taches d'un rouge brun à leur surface ; hépatisation, ou » mieux splénisation de plusieurs portions de poumon, qui » vont au fond de l'eau. »

Il considéra ces altérations comme les effets d'une congestion active, et après avoir entendu raconter par un médecin des hôpitaux qu'un rhumatisant, traité par le sulfate de quinine à haute dose, avait été pris de pneumonie le second jour du traitement, il se crut suffisamment fondé à en conclure que cette substance qui produisait des congestions actives du tissu pulmonaire, y pouvait aussi produire la pneumonie.

Une telle différence dans des résultats anatomiques ne pouvait dépendre du fait principal, mais bien des conditions dans lesquelles s'étaient faites les expériences.

(1) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X.

Le professeur Giacomini faisait ses recherches sur des animaux (des lapins) en bon état, chez lesquels la mort se produisait assez promptement et dont les cadavres, peu volumineux, étaient ou conservés dans un lieu sec, ou examinés peu de temps après la mort.

M. Mèlier, au contraire, a fait les siennes sur des animaux (des chiens) qui étaient déjà en mauvais état (puisque plusieurs d'entre eux avaient servi à d'autres expériences), dont la mort avait été lente, et dont les cadavres, gros, forts et conservés dans les lieux humides, n'étaient soumis à l'examen que longtemps après la mort.

De plus, Giacomini, qui n'attachait aucune importance à l'état du sang, n'a rapporté que ce qui l'avait frappé. M. Mèlier, au contraire, préoccupé de l'idée de la liquéfaction du sang, comme cause principale des accidents toxiques, s'est peut-être exagéré le degré des altérations anatomiques et, certainement, s'est laissé aller à des contradictions.

Ainsi, selon lui, il y avait sur les animaux *hépatisation*, ou mieux *splénisation des poumons*. Or, on sait que ces deux états anatomiques ne sont pas, l'un le premier, l'autre le second degré d'une même altération ; qu'au contraire, ce sont deux états qui diffèrent complétement l'un de l'autre, et qui s'excluent réciproquement; par conséquent, il devait y avoir sur ces cadavres, d'une manière bien précise, l'une de ces lésions seulement, mais pas l'une ou l'autre.

Enfin, pour démontrer d'une manière péremptoire la nature active de la congestion pulmonaire, il fallait étudier l'état de la membrane muqueuse des bronches, ce qui a été complétement omis.

Les faits étant douteux, j'ai dû les examiner à mon tour; j'ai donc noté avec grand soin l'état des poumons chez les animaux morts à la suite de mes expériences.

Or, sur huit chiens morts aussitôt l'injection du sulfate de quinine dans les veines, j'ai trouvé constamment les poumons d'un blanc un peu fauve, affaissés, souples comme

l'édredon, mais traversés par de grosses veines gorgées de sang noir.

Sur vingt et un chiens morts dans l'espace d'un à quatre jours après l'introduction de 2 à 4 grammes de ce sel, soit dans les veines, soit dans l'estomac, dix fois, c'est-à-dire presque sur la moitié, les poumons étaient dans leur état normal, et la membrane muqueuse des bronches était restée blanche. Sur les onze autres animaux, six fois le tissu des poumons était coloré en rouge ou en violet, ou présentait des traces d'un rouge brun à leur surface, sans toutefois qu'il y eût de l'engouement; trois fois la coloration n'existait que dans le poumon du côté sur lequel l'animal était resté après la mort, sans aucun autre changement dans le tissu. Enfin, deux fois seulement il y avait de l'engouement porté jusqu'à la splénisation en diverses parties des poumons.

Sur ces onze cadavres, la membrane muqueuse des bronches semblait rouge, mais cela n'avait lieu que dans les points où la coloration des parties subjacentes s'apercevait à travers elle; jamais on n'y voyait ni l'injection, ni le pointillé de la phlegmasie. Les veines pulmonaires étaient également distendues par le sang. Ainsi, je n'ai jamais rencontré de signes de congestion active du tissu des poumons, et dans la moitié des cas seulement j'ai trouvé des traces de congestion passive et de transsudation du sang après la mort. On peut conclure de ces résultats que le sulfate de quinine n'a pas causé de congestion active sur les poumons, et encore moins de pneumonies, mais que dans un certain nombre de cas, en raison de l'affaiblissement graduel de la circulation et de l'espèce d'asphyxie dans laquelle périt l'animal, le sang, qui perd de sa consistance, stagne dans les poumons, et les engoue pendant les derniers temps de la vie, ou transsude à travers leur tissu après la mort.

Dans les trois cas d'autopsie de sujets dont la mort a été attribuée au sulfate de quinine, on trouve que dans celui qui est cité par M. Mélier, les poumons étaient partout

gorgés de sang, que dans celui de M. Piédagnel ils étaient emphysémateux en avant et engoués en arrière, et que dans celui de M. Bienfait ils étaient sains.

Si maintenant on passe des résultats cadavériques aux faits observés chez les malades, on trouvera des choses parfaitement concordantes.

Je vais les passer successivement en revue.

ANXIÉTÉ PRÉCORDIALE.

On a vu, lors des expériences d'injection de sulfate d quinine dans les veines, que chaque fois que la mort avait eu lieu aussitôt l'injection, constamment elle avait été précédée de petits cris, d'agitation et d'angoisse, pendant lesquels la respiration devenait saccadée, irrégulière, gênée, avec efforts évidents du côté de la poitrine. Cette douleur ne venait pas de l'encéphale; car, dans les injections par l'aorte, il n'y avait rien de pareil, elle partait probablement du cœur et des poumons.

Un phénomène analogue se passe chez les malades qui prennent le sulfate de quinine à haute dose; plusieurs d'entre eux éprouvent à la région précordiale une constriction ou une angoisse fort gênantes, avec altération des traits de la face et de la coloration de la peau. Ces malaises n'ont guère eu lieu que chez les sujets faibles ou nerveux; ils m'ont paru annoncer une influence excessive sur le cœur, et je les ai toujours considérés comme un avertissement, soit de cesser l'emploi du médicament, soit d'en diminuer la dose.

DYSPNÉE.

La gêne avec accélération de la respiration ne s'est produite que deux fois, et je ne pense pas qu'elle ait été observée davantage. Elle s'est développée chez deux jeunes filles

chez lesquelles le sulfate de quinine avait été rapidement élevé à 3 grammes par jour.

La dyspnée se montra chez elles sous la forme d'accès qui prenaient une ou deux fois par jour, forçant la malade à se tenir à son séant ; à l'auscultation on trouvait un râle sibilant dans la partie postérieure du thorax. L'accès durait une demi-heure, après quoi il cessait, et la respiration redevenait libre. La maladie dura cinq à six jours. Il y avait en même temps un teint plombé, des bourdonnements et des vertiges.

Cette dyspnée, assez semblable à celle qui se produit chez les animaux auxquels on coupe le pneumogastrique, me paraît être un effet de l'action sédative du sulfate de quinine sur ces nerfs, analogue à ceux que ce sel produit sur l'œil et sur l'oreille.

ENGOUEMENT DES POUMONS ET PNEUMONIE.

D'après M. Mélier, le sulfate de quinine, même à faible dose, provoque le développement de congestions actives sur les poumons, puisque, selon lui, des animaux en présentaient, après n'avoir pris que 1 gramme de ce sel. Il serait difficile que des lésions de l'intensité de celles qu'il a signalées sur les cadavres ne se rendissent pas, si elles étaient de nature inflammatoire, sensibles pendant la vie par quelques phénomènes appréciables à l'auscultation. Or, sur quarante cas de fièvre typhoïde (maladie où se trouvent les conditions les plus favorables à la production des congestions pulmonaires) traités par le sulfate de quinine, mon collègue Blache et moi, n'avons pas remarqué des râles plus abondants et plus étendus que de coutume ; nous n'avons pas vu de pneumonie accidentelle, et dans les autopsies il n'y avait pas plus d'engouement chez les malades traités par 5 et 6 grammes de sulfate de quinine chaque jour, que chez les autres. M. Pereira va plus loin, car il pense avoir observé que ce mode de traitement hâtait la résolution de l'engoue-

ment du poumon. Enfin, M. le docteur France (*Annales de la Société de médecine de Montpellier*, mars 1845) a publié un travail dans lequel il rapporte sept observations de pneumonies, dans lesquelles le sulfate de quinine, à la dose de 2, 3 et 4 grammes, uni ou non aux saignées, avait promptement arrêté les accidents morbides.

Sur cent dix cas de rhumatisme aigu traités par le sulfate de quinine à haute dose, je n'ai trouvé que six cas de pneumonies développées du deuxième au quatrième jour du traitement, ce qui n'est point assurément une proportion trop forte, pour l'attribuer à des circonstances autres que celles qui accompagnent ordinairement les rhumatismes.

Les sujets atteints de diverses autres maladies ont tous été fréquemment auscultés, et, à part quelques cas de bronchite, je n'ai jamais observé le plus petit râle, quelle que fût la quantité de sulfate de quinine ingéré. Il en a été de même sur près de cinquante cas de rhumatisme chronique.

MM. Monneret et Legroux ne disent pas non plus avoir observé de congestions pulmonaires occasionnées par le traitement.

Enfin, sur six malades qui, au moment de leur mort, étaient sous l'influence de fortes doses de sulfate de quinine, les poumons étaient dans l'état normal et la membrane muqueuse des bronches était parfaitement blanche.

Ainsi, le plus grand nombre des expériences et tous les faits observés chez les malades, sont d'accord pour établir que le sulfate de quinine ne produit pas directement de congestion ni active ni passive sur les poumons.

Il ne s'est trouvé qu'un petit nombre d'expériences sur les animaux, dans lesquelles la circulation et la respiration aient été ralenties de telle manière, que les poumons aient présenté les lésions de l'asphyxie, et alors les altérations qu'on y rencontrait dépendaient du genre de mort.

La cinchonine et la quinidine agissent de la même manière que la quinine.

L'extrait sec n'a aucune influence appréciable sur les organes pectoraux.

ACTION SUR LES ORGANES DIGESTIFS.

J'aborde maintenant une question grave, dans laquelle je dois m'attendre à trouver les esprits prévenus ; il est difficile, en effet, tout dégagé qu'on soit des idées systématiques nées sous l'influence de la doctrine physiologique, de ne pas craindre une action irritante, du contact d'une substance si longtemps appelée stimulante, incendiaire, surtout quand cette substance doit être donnée à dose fort élevée.

Placé moi-même dans une semblable situation d'esprit, j'ai dû me préoccuper beaucoup de cette action locale.

Le quinquina a toujours, en effet, été regardé comme un excitant des voies digestives ; les premiers qui l'employèrent disaient qu'il était chaud et sec, c'est-à-dire irritant. Alibert et Barbier, qui représentent si bien chacun les idées de leur époque, prétendent qu'il donne du ton aux organes digestifs lorsqu'il est administré à dose convenable, mais qu'il provoque de la soif, de la chaleur, des nausées, des coliques et de la diarrhée, lorsque les doses ont été portées trop haut.

Quand on le donnait en poudre, le quinquina produisait une pesanteur incommode, et une surcharge des voies gastriques dès qu'on dépassait une certaine limite (Gandini). La découverte de la quinine a mis à l'abri de cet inconvénient ; mais on a dû, en revanche, craindre que le principe excitant du quinquina, concentré sous un petit volume, ne fût doué d'une trop grande activité.

Duval et Béraudi trouvèrent que 1 gramme de sulfate de quinine ou de cinchonine en solution, et pris en une fois, produisait la soif, la sécheresse de la bouche, la rougeur de la langue, de la douleur et de la pesanteur de l'estomac : phénomènes qui indiquent bien un certain degré d'excita-

tion des voies gastriques, mais qui n'y prouvent pas l'existence d'une phlegmasie.

Les journaux de cette époque de la médecine rapportent des cas de gastrite ou de phlegmasie gastro-intestinale survenus chez des sujets qui avaient pris du sulfate de quinine à dose supérieure, à 40 ou 50 centigrammes (1). Mais chacun de ces faits était isolé et n'était point assez concluant pour établir un rapport de cause à effet.

Giacomini, qui le premier fit des expériences avec des doses élevées, paraît n'avoir rien observé de caractéristique sur la membrane muqueuse gastrique des animaux morts après l'expérience, car on voit dans son récit, que la membrane muqueuse gastro-intestinale était restée blanche, et que le péritoine seulement avait une teinte rosée, avec les veines mésentériques distendues par du sang noir.

M. Mêlier, qui n'a donné aucun détail sur l'état du tube digestif des animaux qu'il a soumis à ses expériences, n'en admet pas moins que la membrane muqueuse des voies digestives est congestionnée comme le sont tous les autres tissus à vaisseaux capillaires.

C'était encore une contradiction sur laquelle il fallait se faire une opinion en faisant de nouvelles recherches.

Sur onze chiens morts après avoir pris de 2 à 3 grammes de sulfate de quinine, soit en injection dans les veines, soit par l'estomac, deux fois seulement j'ai trouvé à ce dernier organe une teinte violacée uniforme; dans tous les autres cas, ou bien la membrane muqueuse était à l'état normal, ou bien, en raison du moment de la digestion, on la trouvait injectée et légèrement rosée; celle du tube intestinal fut trouvée dans tous les cas généralement blanche, avec des rougeurs en quelques points répondant aux lieux où se trouvaient des ténias.

Les animaux n'avaient eu de vomissements que quand on leur avait lié l'œsophage, et aucun d'eux n'eut de diar-

(1) Desportes, *Archives de médecine*, 1824.

rhée. On observa chez tous une teinte légèrement rosée du péritoine et de ses replis, semblable à celle que produit l'acide cyanhydrique, et la distension des grosses veines des épiploons et du mésentère. Ces résultats, analogues à ceux de Giacomini, diffèrent complétement de ceux de M. Mélier.

On va voir maintenant les effets observés chez les malades.

AMERTUME DE LA BOUCHE.

Le sulfate de quinine est doué d'une saveur amère, persistante, qui provoque le besoin de boire. Cette saveur, très prononcée quand le sel est en solution complète, l'est moins quand il est suspendu dans un véhicule qui le dissout mal. On peut la mitiger avec les poudres de fenouil ou d'anis dans la proportion de dix parties de ces substances contre une de sulfate.

D'après M. Pierquin, 15 décigrammes de sous-carbonate de magnésie suffisent pour ôter l'amertume à 3 décigrammes de sulfate de quinine. Enfin, dans ces derniers temps, M. Desvouves a fait connaître que le café en infusion masquait suffisamment cette amertume, pour que des enfants pussent prendre une solution de sulfate de quinine assez concentrée, sans éprouver de répugnance.

On verra plus loin que la première combinaison ne peut pas être employée, puisqu'elle se compose de substances excitantes, dont l'action se ferait en sens inverse de celle du quinquina, que la seconde précipite la quinine de sa dissolution, décompose le sulfate et en fait un carbonate insoluble ; et que la troisième décompose également en partie le sulfate de quinine pour en faire un tannate de quinine très insoluble.

Le moyen le plus simple de dissimuler un peu la saveur amère, est de sucrer fortement avec un sirop acide, le tartrique, le citrique, celui de groseilles, de jus d'orange. J'ai

constaté avec M. Quévenne, pharmacien en chef de l'hôpital de la Charité, que 3 centigrammes de sulfate acide de quinine en solution, mêlés à 10 grammes de sirop tartrique, avaient à peine une saveur amère.

PHLOGOSE DE LA MEMBRANE MUQUEUSE DE LA BOUCHE ET DU PHARYNX.

La bouche est ordinairement peu fatiguée par l'usage du sulfate de quinine, et j'en ai rarement vu la membrane interne phlogosée; cependant, si l'on portait cette substance à des doses fort élevées, et si on les maintenait pendant trop longtemps, on pourrait à la rigueur amener la diphthérite, comme l'a vu M. Monneret.

La langue présente habituellement, au bout de quelques jours d'usage de ce sel à 2 ou 3 grammes par jour, une couche grisâtre, tenace, qui s'enlève lentement; rarement la surface de cet organe devient rouge et sèche, le plus souvent elle reste humide. Quand on n'emploie le sulfate de quinine qu'aux doses de 1 ou 2 grammes par jour, elle n'éprouve ordinairement aucune modification.

Dans les fièvres typhoïdes, on n'observe pas plus de sécheresse de la langue, ni plus de fuliginosités que d'ordinaire. Il est même arrivé, dans plusieurs cas, que la langue s'est humectée, quoique avant l'administration de la quinine, elle eût été sèche, brune et croûteuse. Le pharynx, dont la surface pourrait être désagréablement affectée par le passage fréquent d'une substance de saveur très prononcée, ne s'est phlogosé que très rarement; ainsi, je n'ai eu que deux fois l'occasion de voir une angine gutturale avec gêne notable de la gorge. Dans tous les autres cas, le pharynx était resté sain.

PHLOGOSE DE LA MEMBRANE MUQUEUSE DE L'ESTOMAC.

L'estomac est influencé par le sulfate de quinine d'une manière bien différente, suivant que le malade est à l'état apyrétique, ou suivant qu'il est pris de fièvre et suivant aussi que la membrane muqueuse de l'estomac est saine ou phlogosée.

Quand les malades sont dans l'état apyrétique, comme y sont les sujets affectés de rhumatisme chronique ou de névralgie, ce médicament est habituellement toléré, même à des doses assez élevées; il détermine seulement un peu de soif, des tiraillements et des pincements à l'estomac, desquels naît la sensation du besoin d'aliments; l'appétit est notablement augmenté et la digestion des aliments se fait rapidement. Il résulte de cette alimentation plus abondante, une hématose plus active et un surcroît de nutrition qui élèvent le chiffre des globules du sang, font promptement disparaître la teinte jaune-paille de la peau des rhumatisants, et rendent à ces malades la fraîcheur en même temps que l'embonpoint. Ces modifications dans la constitution ont une grande influence sur la disposition qu'ont les rhumatismes à se guérir. Les sels de quinine agissent alors à la manière de toutes les substances amères.

Chez les malades affectés de maladies fébriles, les choses ne se passent plus de même; il se produit dans les voies digestives plusieurs troubles qui vont être successivement étudiés.

Les premiers qui surviennent sont les vomissements; ils sont de deux espèces.

L'une est la nausée, qui suit assez fréquemment la prise du sulfate de quinine en solution (durant les premiers jours de son administration) : tantôt, en effet, les malades rejettent quelques-unes des premières cuillerées de leur potion; tantôt, au contraire, ils ne vomissent que les dernières. Ce dérangement, qui n'est jamais que passager, peut être évité

en éloignant l'une de l'autre, chacune des prises du médicament.

Les vomissements de la seconde espèce sont les plus rares ; le sulfate de quinine ne provoque pas la nausée au degré que le feraient supposer les vomissements observés chez les animaux auxquels on fait prendre ce sel en pratiquant ensuite la ligature de l'œsophage. Ces animaux font des efforts inouïs pour vomir ; et regardant ces vomissements comme un effet direct de la quinine, on en avait conclu que cette substance irritait fortement l'estomac. Mais si, au lieu d'inciser l'œsophage, puis de le lier, on introduit le sulfate de quinine dans l'estomac au moyen de la sonde œsophagienne, alors il n'y a plus de vomissement, et le médicament est parfaitement gardé.

Les vomissements chez les malades sont rares; ils se bornent à produire l'éjection de quelques gorgées de matières bilieuses, n'ont lieu chez la même personne que de loin en loin, ont peu d'intensité, et peuvent s'accompagner d'épigastralgie. En ajoutant à la quinine, de l'écorce de citron, de la cannelle ou de la cascarille, on peut, d'après Wherloff, espérer arrêter les vomissements. Sitôt que la fièvre diminue, ces malaises cessent fort vite, et sont remplacés par de l'appétit.

A dose ordinaire, les sels de quinine sont habituellement bien tolérés par l'estomac. Mais si l'on dépasse les doses moyennes, et si, ne tenant aucun compte de l'excitation développée sur les voies digestives, on continue les doses élevées, on peut provoquer la production des phlegmasies : ainsi, M. Monneret rapporte dans son travail l'histoire de quelques cas de gastrite développés chez des sujets auxquels on avait continué à donner ces sels à très haute dose, quoiqu'ils parussent être mal supportés de prime abord. Néanmoins, ces cas sont peu fréquents : ainsi, sur quatorze sujets morts de fièvre typhoïde, j'ai trouvé trois fois la membrane muqueuse de l'estomac à l'état normal, trois fois cette membrane avec une teinte rosée générale, sans alté-

ration de consistance ; trois fois, enfin, cette même membrane colorée en rose dans une étendue large comme la paume de la main, et cinq fois, outre cette coloration, qui était intense, il y avait une sorte d'infiltration rougeâtre du tissu sous-muqueux et de la couche musculaire subjacente.

Or, d'après les recherches de M. Louis, l'estomac, dans les fièvres typhoïdes, est à l'état sain chez un tiers des sujets, et à l'état malade chez les deux autres tiers, chiffre qui ne diffère pas notablement de celui que donnent les malades traités par le sulfate de quinine. Sur cinq qui ont succombé à des maladies diverses n'intéressant pas l'estomac, pendant qu'ils prenaient le sulfate de quinine à la dose de 2, 3 et 4 grammes par jour, j'ai trouvé la membrane muqueuse gastrique, tantôt blanche, tantôt légèrement rosée, et toujours d'une bonne consistance.

Chez les rhumatisants, on voit assez souvent des signes d'une légère irritation gastrique, lesquels n'empêchent pas la continuation de l'emploi du médicament ; plus rarement, on en observe qui forcent à suspendre la médication, et dans aucun cas je n'ai vu de phénomènes d'une phlegmasie grave.

L'estomac offre même, chez certains malades, une tolérance extrême : ainsi, j'ai vu un jeune homme pris d'une monoarthrite du genou, chez lequel le sulfate de quinine fut donné à la dose de 3 et 4 grammes pendant quarante jours, sans le moindre trouble des voies digestives, et ayant permis un excellent appétit. Chez une jeune femme affectée d'une fièvre typhoïde grave, qui avait pris 43 grammes de sulfate de quinine dans les onze derniers jours de sa vie, la membrane muqueuse de l'estomac était d'un blanc laiteux remarquable, d'une consistance parfaite et d'une intégrité qu'on rencontre rarement.

M. Legroux, dans ses recherches, est arrivé aux mêmes résultats.

Ainsi, dans l'état apyrétique, le sulfate de quinine est

constamment bien toléré et provoque en quelque sorte l'action physiologique de l'estomac, dont il augmente l'activité. Dans l'état de fièvre, la tolérance est moins absolue ; il survient assez facilement de légères excitations qui n'ont jamais de conséquences sérieuses. Enfin, quand la fièvre est vive, ou quand la membrane muqueuse de l'estomac est déjà phlogosée ou disposée au ramollissement, le sulfate de quinine peut provoquer la formation de phlegmasies non douteuses, mais jamais graves. M. Mêlier est donc dans l'erreur quand il prétend, en thèse générale, que l'usage du sulfate de quinine occasionne des gastralgies rebelles, et il ne peut fonder cette assertion que sur des ouï-dire et sur des faits vaguement énoncés.

PHLEGMASIES DE LA MEMBRANE MUQUEUSE DES INTESTINS.

L'intestin se comporte avec les sels de quinine de la même manière que l'estomac.

Il existe depuis longtemps un dissentiment entre les praticiens, relativement au mode d'action du quinquina et de ses composés sur les intestins, dissentiment qui paraît résulter plutôt d'idées théoriques que de faits bien observés. Les uns, regardant le quinquina comme un remède échauffant, ont prétendu qu'il constipait; les autres, se préoccupant de ses propriétés irritantes, ont au contraire soutenu qu'il causait la diarrhée : le quinquina purge, disaient plusieurs auteurs; le quinquina constipe, ont dit plusieurs autres. Dans ces derniers temps, M. Mêlier s'est naturellement rangé parmi les partisans de l'effet purgatif, en avançant, sur la simple assertion d'un médecin, que le sulfate de quinine causait des diarrhées interminables.

Voici ce que l'observation montre à cet égard. Chez les sujets qui n'ont pas de fièvre, tels qu'étaient ceux qui se trouvaient affectés de rhumatisme chronique, les coliques et

la diarrhée ont été fort rares et très passagères, on n'a pas non plus observé de constipation remarquable, attendu qu'ils mangaient beaucoup, ce qui entretenait la liberté des garderobes.

Chez les malades affectés de maladie fébrile, les troubles du tube digestif ont été un peu plus prononcés. Ainsi, sur cent rhumatisants, il y a eu vingt-quatre fois de la diarrhée, avec coliques chez un tiers de ces malades, et sans coliques notables chez les deux autres tiers. L'intensité de cette diarrhée fut toujours peu considérable. Chez un petit nombre de malades le flux dura plus de dix jours; chez les autres il fut passager, cessa sans nécessiter de traitement spécial, et le plus souvent sans qu'on eût été forcé de suspendre l'emploi du sulfate de quinine. La fréquence de la diarrhée fut ordinairement en rapport avec la quantité de sel ingéré dans le cours d'une journée; ainsi, le flux diarrhéique fut plus commun chez les malades qui prenaient 4 grammes de sulfate de quinine par jour; il fut, au contraire, plus rare chez ceux qui ne prenaient que des doses moyennes.

Dans quatre cas il est survenu des troubles qui indiquaient une véritable entérite, et dans ceux-là le sulfate de quinine avait été donné à la dose de 4 grammes par jour. M. Monneret, qui, comme on l'a vu, paraît avoir cherché à porter le plus haut possible les doses du sulfate de quinine, dit avoir observé six cas d'entérite intense avec langue sèche et fièvre vive, sur un total de vingt-deux malades seulement. M. Legroux, qui, au contraire, a essayé de réduire le plus qu'il a pu les doses de ce même sel, n'a point remarqué de trouble notable du côté des voies digestives, quoiqu'il eût plusieurs fois donné ce médicament à 4 grammes par jour.

Dans les autres cas, qui constituent le plus grand nombre des rhumatisants, il y avait une absence complète de selles pendant huit à dix jours. Ces malades prenaient de 1 à 2 grammes de sulfate de quinine par jour.

Aussi la constipation paraît-elle être le propre de l'action de ce sel.

Dès les premiers temps de l'emploi du quinquina, la grande majorité des médecins avait si bien reconnu cette propriété dans l'écorce du Pérou, que les uns avaient fondé sur elle leur théorie de l'action fébrifuge et les autres les motifs de leur antipathie pour ce médicament.

Hahnemann prétend que le quinquina provoque toujours des selles abondantes, et que c'est pour cette raison qu'il faut l'administrer contre la diarrhée.

On s'oppose aux effets purgatifs que le quinquina pourrait susciter chez certains sujets, en l'unissant à l'opium.

Chez les malades atteints de fièvre typhoïde, dont les plaques de Peyer sont enflammées ou ulcérées, on pourrait craindre pour les suites du contact d'une substance semblable. Cependant M. Pereira paraît n'avoir observé rien de spécial à ce sujet sur les malades de l'hôpital Saint-Antoine. MM. Rilliet et Barthez sur les enfants, et M. Saint-Laurent sur les adultes de l'Hôtel-Dieu, sont dans le même cas. M. Blache et moi, nous avons trouvé sur quatorze autopsies, trois fois une injection plus vive que d'usage de toute la membrane muqueuse de l'intestin grêle; et une fois chez un malade qui avait pris le sulfate de quinine en poudre à la dose de 3 et 4 grammes par jour, on trouva dans le côlon un bon nombre d'eschares semblables à celles que laissent les plaques dures dans l'intestin grêle. Ce malade était déjà à une époque assez éloignée du début de la maladie; il y eut une recrudescence des symptômes de la phlogose gastro-intestinale.

Enfin, chez les sujets morts de diverses affections pendant qu'ils prenaient le sulfate de quinine à haute dose, un seul qui mourut dans un état syncopal survenu brusquement après une attaque de diarrhée et hémorrhagie intestinale, offrit une rougeur étendue d'une partie du côlon. Les autres offraient la membrane muqueuse des intestins à l'état normal.

De tous ces faits, on peut conclure que le sulfate de quinine exerce sur les organes digestifs une action analogue à celle que produisent plusieurs substances salines, le sel marin, par exemple; comme ce dernier il excite la vitalité des diverses parties de ces organes, et en active les fonctions dans les limites de l'état physiologique, tant que les organes sont sains et que la quantité de ces substances n'est pas excessive. Aussi, tant que les malades se trouvent dans ces conditions, le sulfate de quinine est assez facilement toléré et entretient la constipation.

Quand on donnait le quinquina en poudre, on pouvait supposer que ce dernier effet était le résultat de l'action des matières tannantes qui s'y trouvaient; mais à présent que cet effet se continue sous l'influence de l'usage des seuls alcaloïdes, il faut bien abandonner cette explication, et l'on ne peut se rendre raison du fait, que par la torpeur que le sel de quinine exerce sur la vitalité de la muqueuse de l'intestin grêle et sur celle du gros intestin.

Il n'en est pas de même lorsque le tube digestif est dans un état morbide; alors les limites de l'état physiologique peuvent être franchies, l'action de ce sel devient morbifique, il en peut résulter tous les degrés de l'inflammation de la muqueuse gastro-intestinale, depuis la simple phlogose jusqu'à la gangrène; alors il peut provoquer la purgation.

L'action du quinquina en poudre présente quelque chose de particulier. M. Martin Solon a vu chez des sujets morts de fièvres typhoïdes après avoir pris pendant un certain temps, comme c'était l'usage alors, de la poudre ou des décoctions de quinquina, les parois intestinales jaunes, d'une densité analogue à celle d'une peau de chamois, et comme tannées.

Les extraits de quinquina doivent agir de la même manière.

L'action de la cinchonine sur le tube digestif est la même que celle de la quinine. Néanmoins, comme j'avais cru m'apercevoir que l'usage des sels de cinchonine à haute

dose, occasionnait un peu plus de sensibilité du tube digestif que ne le faisaient les sels de quinine, j'ai expérimenté leur action sur les plaies des vésicatoires; et sur cinq femmes qui avaient chacune deux vésicatoires, dont l'un était pansé avec la cinchonine et l'autre avec la quinine dont on saupoudrait la surface, trois fois, les malades n'aperçurent pas de différence, et deux en reconnurent une très légère : la cinchonine avait produit chez elles un peu plus de cuisson. D'où l'on peut conclure que si la cinchonine est un irritant local un peu plus actif que la quinine, la différence n'est pas grande.

Les sels de cinchonine sont notablement moins amers que ceux de quinine.

La quinoïdine a une action irritante bien prononcée, et cela se comprend, puisque c'est en quelque sorte le marc du quinquina. Presque toutes les fois que j'ai porté la dose de cette substance au-dessus de 1 gramme, il en est résulté, soit de la douleur épigastrique, soit des coliques avec ou sans diarrhée.

La quinidine et ses sels, dont l'amertume est égale à celle de la quinine, exercent sur le tube digestif une action à très peu près analogue à celles qu'y exerce cette dernière substance.

L'extrait mou de quinquina, contenant les rouges cinchoniques, le kinate de chaux et un peu du kinate de quinine ou de cinchonine, a une saveur acerbe et styptique très prononcée qui rappelle celle des substances astringentes. Son action sur le tube digestif se compose; de celle des rouges cinchoniques, les analogues du tannin, dont l'effet physiologique est connu; de celle des alcaloïdes en combinaison, lesquels ont alors peu de puissance sur la muqueuse intestinale; et enfin de celle de l'acide kinique, qui est légèrement astringent quand il est isolé et concentré, mais qui mis en combinaison avec la chaux, comme il y est dans le quinquina, est une substance d'un effet complétement nul sur le tube digestif.

L'extrait mou est un astringent fort prononcé.

L'extrait sec de quinquina a toujours passé pour un puissant tonique de l'estomac. Je regarde cette opinion comme n'étant basée que sur de simples probabilités. J'ai donné l'extrait sec de quinquina délayé dans une potion, à prendre en quelques heures, à des doses graduellement croissantes, de 4 à 15 grammes; l'administration du médicament s'est faite régulièrement pendant au moins quinze jours sur un certain nombre de chlorotiques, avec ou sans gastralgie, et à part la constipation, il a été impossible d'observer chez aucune d'elles, la moindre modification dans le tube digestif. Cette substance possède d'ailleurs une saveur à peine astringente.

ACTION SUR LA RATE ET SUR LE FOIE.

Je réunis ces deux organes et je place leur étude en ce lieu, parce qu'on peut les considérer comme des annexes du tube digestif.

La science n'a pendant longtemps possédé, relativement à l'action du quinquina sur la rate et sur le foie, que des données en quelque sorte théoriques.

Ayant eu souvent l'occasion de trouver des altérations organiques de ces deux viscères chez des fébricitants morts après avoir été traités par le quinquina, on avait autrefois cru devoir attribuer ces altérations au médicament employé, et on les regardait comme le levain de la fièvre que le quinquina y avait poussé.

Plus tard, on s'aperçut qu'au lieu d'être une cause de trouble pour ces viscères, le quinquina avait, au contraire, la propriété de diminuer la tuméfaction de l'un d'eux, quand elle avait été préalablement occasionnée par la fièvre.

On sait que dans ces dernières années M. le professeur Piorry pense avoir déterminé la cause de cette propriété, en

constatant que presque toujours les sels de quinine agissent d'une manière sensible sur la rate quelques secondes après leur ingestion dans l'estomac, et qu'ils en diminuent très brusquement et très notablement le volume accru par l'effet de la fièvre intermittente.

Cette opinion, soutenue avec beaucoup de persistance, a trouvé d'assez nombreux contradicteurs. M. Gourand, l'un d'entre eux, a cherché à expliquer par un dégagement de gaz opéré dans l'estomac lors de l'ingestion des solutions alcooliques de quinine, les modifications que le plessimètre fait reconnaître dans la région occupée par la rate après l'usage de ces substances.

Un certain nombre d'observateurs des plus distingués ont cherché, mais en vain, à produire cette rétraction subite de l'organe splénique.

Depuis plus de six ans, je n'ai négligé aucune occasion de constater par moi-même la valeur de ces assertions opposées. Pour obtenir des résultats non douteux, et dont la réalité ne pût être ni contestée, ni interprétée, je me suis restreint aux cas dans lesquels la rate, débordant les fausses côtes gauches, pouvait être facilement mesurée par le toucher, cas dans lesquels il ne pouvait plus y avoir d'équivoque. J'ai donc traité un certain nombre de fiévreux qui portaient ces sortes de rate, en leur faisant prendre en une fois, à l'heure de la visite, une solution de 1 gramme de quinine dans une suffisante quantité d'alcool. Or, dans aucun des cas, quelque persistance que j'y aie mise, je n'ai été assez heureux pour constater la plus légère modification dans le volume de la rate soigneusement examinée pendant huit ou dix minutes après l'ingestion de l'alcoolat de quinine; néanmoins, chez la plupart de ces sujets, l'hypertrophie n'était pas irrésoluble, car le volume de la rate fut plus tard graduellement réduit sous l'influence de l'emploi prolongé et continu du sulfate de quinine.

Mes observations s'accordent avec celles que M. Valleix a publiées dans l'*Union médicale*, en 1848, p. 364 et 380.

Ce savant confrère a essayé, dans quatre cas de fièvre intermittente avec tuméfaction de la rate, le sulfate de quinine à la dose de 1 et de 2 grammes, donnés en une seule prise. Dans les quatre cas, il n'y a pas eu de retrait appréciable de la rate, quoique les accès de fièvre intermittente eussent été arrêtés, et qu'après quelque temps, la tuméfaction de la rate, attaquée par les sangsues appliquées au voisinage de l'organe, eût chaque fois marché très promptement vers une résolution complète.

Je n'ai point, à raison de ces insuccès, la prétention d'infirmer les observations du professeur que je viens de citer; loin de là, je suis tout disposé à les admettre, avec la seule restriction que le retrait brusque de la rate n'est pas un fait très commun. Un des élèves de M. Piorry, M. Pagès (1), élève interne dans son service, a institué une série d'expériences destinées à constater d'une manière expérimentale cette action instantanée du quinquina.

Il injectait 1 gramme de quinine en solution dans l'alcool, soit dans la jugulaire, soit dans l'estomac des chiens, après avoir préalablement mis à découvert la rate de ces animaux; puis il observait la rate qui se rétractait un peu, ou dont la surface lisse devenait rugueuse et comme fortement chagrinée; il s'était assuré que la simple exposition à l'air de la rate d'un animal vivant ne produisait pas cet effet de rétraction, et que l'injection de l'eau, ou de toute autre substance, ne causait pas non plus la moindre rétraction.

On sait que M. Magendie dit avoir produit les mêmes effets avec la noix vomique, et n'avoir rien obtenu du sulfate de quinine. Malgré cette contradiction, les expériences de M. Pagès me paraissent présenter des caractères suffisants d'exactitude, pour en devoir admettre les résultats, et pour en conclure que les sels de quinine jouissent d'une action directe sur la rate tuméfiée.

(1) *Gazette médicale*, 1846, p. 584.

Dans les expériences faites à la Faculté par MM. Lannaux et Follin, sous les auspices d'Orfila, pour rechercher la quinine dans les organes, on n'a jamais pu trouver cet alcaloïde dans la rate.

L'influence de la quinine sur le foie est encore plus obscure que celle qu'elle exerce sur la rate.

La doctrine de Broussais, en considérant le quinquina comme un stimulant, prétendait que l'irritation et la phlogose que cette substance développait dans l'estomac et dans le duodénum, pouvaient irradier par voie de sympathie jusqu'au foie, et amener la phlogose lente, puis la désorganisation du tissu de cet organe.

On a vu que les sels de quinine n'étaient pas nécessairement des stimulants de la muqueuse gastro-intestinale, et ni M. Monneret, ni M. Legroux, ni moi, n'avons eu l'occasion d'observer d'action sur le foie résultant de l'emploi du sulfate de quinine, dans les nombreux cas où cette substance a été employée à haute dose. Aussi cette action sympathique est-elle encore réduite à l'état de simple conjecture théorique.

Depuis les travaux de M. A. Bernard sur les absorptions que les radicules de la veine porte exercent à la surface du tube digestif, il n'est pas douteux que la quinine qui passe dans l'intestin grêle ne puisse y être absorbée, et que de là elle n'aille dans le foie, où elle séjourne plus ou moins longtemps. La chose a été rendue certaine par MM. Lannaux et Follin, qui ont trouvé proportionnellement plus de sulfate de quinine dans le foie que dans les urines, chez les animaux auxquels on avait fait prendre ce sel. L'observation n'a cependant permis de rien reconnaître de particulier par le fait de ce séjour, car on ne trouve aucune modification appréciable ni dans le tissu du foie, ni dans la bile qu'il sécrète.

Les ressources que la thérapeutique peut tirer de l'action du quinquina sur les organes digestifs sont assez bornées.

A l'état de poudre ou d'extrait, ou à l'état de sels de qui-

nine ou de cinchonine, les préparations de quinquina exercent une action légèrement tonique, ou sont des stimulants physiologiques qu'on peut utiliser dans les états atoniques des membranes muqueuses des voies digestives. Aussi ces substances conviennent-elles pour exciter l'appétit.

On a vu que, donné à des doses moyennes, le quinquina agissait sur la dernière partie du tube digestif, en la stupéfiant. Il ne faudrait cependant pas compter sur cette propriété pour tenter, à l'aide de ce moyen, la cessation de diarrhées à l'état aigu. On ne pourrait raisonnablement attendre quelque effet de cette médication, que dans ces diarrhées anciennes sans altération organique, dans lesquelles on trouve la muqueuse décolorée et les tissus blancs comme s'ils eussent été lavés à grande eau.

Peut-être, en vertu de sa propriété stupéfiante, le sulfate de quinine conviendrait-il pour combattre certaines névroses et certaines névralgies très douloureuses du tube digestif.

Il est clair que l'action constatée sur la rate conduit naturellement à faire usage de cette substance dans les tuméfactions de cet organe.

Enfin, ne pourrait-on pas chercher à activer la sécrétion biliaire, par l'usage des sels de quinine, dans les cas où elle fait défaut? C'est ce qui, bien que probable, reste encore à constater.

ACTION SUR L'APPAREIL URINAIRE.

S'il est un appareil d'organes qui semble *à priori* devoir être peu modifié par les préparations du quinquina, c'est celui-ci; cependant on va voir qu'il l'est d'une manière notable.

En 1779, Rubini (1) avait fait connaître l'existence d'une

(1) *Sull' azione specifica della chinachina sulle vie orinarie* (*Memor. della Societ. d'Italia*, t. XVIII).

action spécifique sur les voies urinaires de la part du quinquina, mais il en ignorait la cause.

Faginoli (1), de Vérone, a donné l'histoire d'un enfant qui ressentait de la démangeaison dans l'urètre en urinant, et qui rendait quelques gouttes de sang toutes les fois qu'il prenait des pillules de sulfate de quinine.

Ces faits, inexpliqués jusqu'à présent, se comprennent maintenant qu'on sait que la quinine passe très promptement dans les urines, et forme ainsi une solution très chargée, laquelle, se trouvant en contact avec la membrane muqueuse des voies urinaires, y peut occasionner une excitation plus ou moins vive.

Sur les animaux qui ont succombé au sulfate de quinine, j'ai quelquefois rencontré la face interne de la vessie injectée; mais dans la plupart des cas je n'ai rien trouvé, attendu que ces animaux n'avaient pris qu'une fois la substance toxique.

Chez les malades affectés de rhumatisme blennorrhagique, soumis au traitement par le sulfate de quinine, l'écoulement urétral en a été augmenté, il y a eu de la dysurie, et le rhumatisme ne s'est modifié que très lentement.

Chez les malades affectés de rhumatismes simples, traités de la même manière, j'ai observé une fois la rétention d'urine et la douleur en urinant, et une autre fois la cystite avec fièvre vive. Le premier cas s'était présenté chez un malade qui prenait 4 grammes de sulfate de quinine par jour, et le second chez un vieillard affecté d'une cystite chronique, dissimulée par lui.

M. Legroux a vu également la rétention d'urine, et M. Monneret a parlé d'une hématurie. M. le docteur Duchassaing, médecin à la Guadeloupe, vient de donner connaissance de plusieurs cas dans lesquels l'hématurie et des ardeurs d'urine avaient immédiatement suivi l'administration du sulfate de quinine à la dose de 75 centigrammes

(1) Giacomini, *Traité de matière médicale*, p. 363.

à 1 gramme chez des enfants. Cet accident, qui peut être commun dans les pays chauds, doit être fort rare ailleurs. En effet, je ne connais que Faginoli et M. Monneret qui l'aient observé.

Chez les huit malades atteints de fièvre typhoïde, à laquelle ils ont succombé pendant qu'ils prenaient de hautes doses de sulfate de quinine, trois fois sur huit, la vessie fut trouvée injectée dans toute son étendue, quoique ces malades n'eussent point été traités par les vésicatoires et qu'ils n'eussent point été pris de rétention d'urine pendant leur vie.

Enfin, sur six malades morts de diverses maladies traitées par le sulfate de quinine, deux fois la muqueuse vésicale était finement injectée.

On sait, d'ailleurs, que les urines des sujets qui prennent le sulfate de quinine à haute dose contiennent quelquefois de l'albumine.

Cette propriété excitante locale de l'urine chargée de quinine, peut servir à déterminer la formation de nouvelles phlegmasies capables de modifier avantageusement les anciennes, à la manière des substances balsamiques.

Chantourelle (1) a cité un cas de cystite chronique, suite de lithotritie, qui fut guérie par le sulfate de quinine. MM. Gimelle et Émery (2) ont vanté comme un bon moyen de guérir la blennorrhagie, le mélange de baume de copahu et de quinquina, connu sous le nom de *quino-baume*.

J'ai moi-même administré le sulfate de quinine à 1 et 2 grammes par jour, dans trois cas de cystite catarrhale chronique d'intensité moyenne, et deux fois j'ai obtenu une amélioration très prononcée dans les douleurs et dans la quantité de matière purulente mêlée à l'urine ; dans le troisième cas, j'ai amené une guérison très prompte.

Je conseille néanmoins de n'employer cette médication que chez des sujets jeunes, de bonne constitution, et dans

(1) *Archives de médecine*, janvier 1818.

(2) Séance de l'Académie de médecine, 19 mars 1833.

les cas où la phlegmasie n'a qu'une intensité qui permette de tenter la guérison par voie d'inflammation substitutive ; on fera bien de ne pas s'en servir chez les vieillards et chez les malades de mauvaise constitution.

Dans des écoulements urétraux chroniques et difficiles à modifier, on tirera de l'avantage de cette médication ; plusieurs fois, en effet, on a arrêté de cette manière cette espèce de suintement chronique connu sous le nom de *goutte militaire.*

ACTION SUR LES ORGANES GÉNITAUX.

Plusieurs praticiens, s'appuyant sur quelques faits, ont pensé que le sulfate de quinine employé à dose un peu élevée devait déterminer l'excitation de l'utérus, et pouvait occasionner l'avortement.

Cette crainte date de loin, car on voit dans l'ouvrage de Torti, qu'à son époque on se préoccupait beaucoup de la propriété abortive du quinquina donné en substance et aux doses simplement fébrifuges. M. Petitjean, médecin à Sauve, pays infecté par les miasmes marécageux, dit avoir constaté que le sulfate de quinine, donné à la dose de 1 gramme par jour, causait fréquemment l'avortement.

Mais il résulte de faits bien plus nombreux, tirés de la pratique des médecins qui habitent les lieux où sévissent les fièvres intermittentes, que cette opinion n'est pas fondée. Torti engageait à ne pas s'inquiéter de l'opinion vulgaire, et il conseille, lors de fièvre pernicieuse, de donner le quinquina à haute dose aux femmes enceintes comme à celles qui ont avorté.

M. le professeur Delmas, de Montpellier; M. le docteur Alamo (1), en Espagne; M. Thazet, de Rochefort (2), médecins de lieux où les fièvres paludéennes sont endé-

(1) *Gaceta medica de Madrid.*

(2) *Gazette médicale*, 17 octobre 1846.

miques, et où l'on est souvent obligé d'employer le sulfate de quinine à la dose de 75 centigrammes à 1 gramme par jour, assurent n'avoir jamais vu d'avortements produits par ce traitement. On trouve dans le *Journal de médecine et de chirurgie* le fait d'une femme enceinte qui fut rapidement guérie d'un rhumatisme articulaire aigu par le sulfate de quinine à haute dose, sans qu'il soit survenu d'avortement.

M. Duchassaing croit avoir observé que le sulfate de quinine avait provoqué l'éruption des menstrues chez plusieurs jeunes personnes ; M. Petitjean prétend avoir fait la même observation. M. Sandras cite le fait d'une jeune rhumatisante dont on calmait chaque fois les douleurs qui revenaient de temps en temps, par le sulfate de quinine à haute dose. A chaque administration du sulfate, les menstrues avançaient de huit à quinze jours, et celles-ci venaient alors avec tant d'abondance, qu'il fallait recourir au seigle ergoté.

Quant à moi, parmi tous les malades que j'ai eu l'occasion de voir, je ne connais qu'un cas dans lequel les menstrues aient apparu avant l'époque ordinaire, pendant le traitement d'un rhumatisme par ce sel.

Le docteur Tilt (1) a cherché à tirer parti de ces faits en proposant le sulfate de quinine comme un emménagogue ; il espère, à l'aide de ce médicament, provoquer et régulariser la congestion utérine, de laquelle dépendent les menstrues, et il assure avoir atteint ce but dans plusieurs cas de dysménorrhée.

ACTION SUR LA PEAU ET SUR LE TISSU CELLULAIRE SOUS-CUTANÉ.

Les effets produits sur ces tissus par les sels de quinquina sont en général fort limités.

(1) *The lancet*, février 1851.

Cependant ces parties peuvent servir de voie d'absorption : ainsi, on a vu dans la 75e expérience, que 2 grammes de sulfate de quinine dissous dans 90 grammes d'eau, injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané, avaient été en partie absorbés et avaient produit la titubation et la diminution de la pression supportée par le sang contenu dans les artères.

Dans la 74e expérience, 4 grammes de ce sel, dissous dans 80 grammes d'eau, ayant été injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané du thorax, l'animal est mort au bout de deux heures. La matière de l'injection avait complétement disparu, et le tissu cellulaire dans lequel elle avait été poussée, examiné le lendemain, avait un aspect d'un gris roussâtre analogue à celui d'une eschare, ce qui prouve bien l'action irritante de ce liquide. Cependant Giacomini dit s'être fait insuffler dans l'œil de la poudre de sulfate de quinine, et n'avoir pas ressenti de douleur à la suite de ce contact.

M. Maunoury dit avoir mis du sulfate de quinine sur un vésicatoire récent, application de laquelle il n'est résulté ni douleur ni phlogose. J'ai répété cette expérience en prenant toutes les précautions convenables pour que la poudre fût bien en contact avec le derme dénudé, et constamment il en est résulté une vive douleur de cuisson et de légères eschares grisâtres.

M. Trousseau (1) a vu un vésicatoire pansé avec 15 à 20 centigrammes de ce sel déterminer de très vives douleurs, et la plaie se couvrir aussitôt d'une eschare grisâtre.

M. Lembert avait déjà constaté qu'on ne pouvait guère employer les sels de quinine par la méthode endermique, à cause de leur action irritante et caustique.

Ces expériences, qui s'accordent avec celles d'Orfila, prouvent encore la propriété irritante du sulfate de quinine agissant au contact.

(1) *Traité de thérapeutique*, art. QUINQUINA.

On a pensé qu'après avoir été absorbé, le sulfate de quinine pouvait, dans son action générale, avoir quelque influence sur le tissu cellulaire. Ainsi, M. Monneret rapporte qu'il a vu des ecchymoses de petit diamètre répandues sur la peau de l'abdomen, chez un malade qui avait pris le sulfate de quinine. Dans un cas de fièvre typhoïde très grave, traité par le sulfate de quinine à la dose de 3 grammes par jour, j'ai vu une large ecchymose développée sous la peau de la hanche et de la partie externe de la cuisse, ainsi que des pétéchies fort pâles, coïncider avec une diarrhée sanguinolente; cette tache devint, au bout de quelques jours, une gangrène assez étendue de la peau. Mais ces choses peuvent aussi se rencontrer dans les fièvres typhoïdes.

Aucun des nombreux observateurs qui ont employé le sulfate de quinine à haute dose n'a parlé d'effets semblables; aussi les deux faits dont il vient d'être question ne sont-ils peut-être qu'une coïncidence.

Cependant M. le docteur Bouchut, médecin des hôpitaux de Paris, dit avoir observé quelques roséoles chez des rhumatisants qu'il avait traités par le sulfate de quinine à haute dose. MM. Rilliet et Barthez parlent, dans leur travail, d'une desquamation de l'épiderme analogue à celle que produisent des petites phlyctènes, ou des sudamina lors de leur dessiccation, qu'ils ont observée sur des enfants atteints de fièvre typhoïde et traités par le sulfate de quinine. Je n'ai jamais rien vu de semblable, non plus que les autres personnes qui, comme moi, ont beaucoup employé le sulfate de quinine.

M. Girard rapporte que les ouvriers employés à l'excortication des quinquinas éprouvent ordinairement des démangeaisons analogues à celles que provoque le *dolichos pruriens* (pois à gratter).

Enfin M. Chevalier, dans une communication faite à l'Académie des sciences en octobre 1850, a fait connaître que les ouvriers employés à la fabrication du sulfate de quinine sont sujets à une éruption cutanée qui empêche le

travail pendant un laps de temps qui varie de quinze jours à un mois, et qui quelquefois ne se guérit pas et force les ouvriers à renoncer complétement à leur profession.

J'ai constaté la même chose ; mais comme ces ouvriers manient constamment des substances acides ou alcalines très irritantes, dont l'effet est difficile à distinguer de celui que pourrait exercer la quinine, le doute est très permis. Il n'en est pas de même dans un cas où j'ai fait donner, à plusieurs jours de distance, deux bains dans une solution de 20 grammes de sulfate de quinine : pendant chaque bain, il se produisait du picotement, puis de la cuisson, et à la sortie du bain, le corps du malade était couvert de rougeurs qui se transformèrent en papules de lichen aigu.

Ces derniers effets paraissent être dus à une action excitante locale qui n'a aucun rapport avec les propriétés des sels de quinine pris à l'intérieur.

Un effet bien plus remarquable, très constant et dont la cause est aisée à trouver, est l'abaissement de la température de la peau.

On a vu que dans toutes les expériences dans lesquelles le sulfate de quinine a fini par faire périr les animaux, la peau se refroidissait, la circulation s'affaiblissait, la respiration se ralentissait, de manière à être presque en équilibre de température avec celle de l'atmosphère.

Dans les cas cités par Giacomini et Guersant, le même refroidissement général a été remarqué. Chez les malades affectés de fièvre typhoïde, dont la peau est, comme on le sait, habituellement le siége d'une chaleur âcre, on voit, au bout de quelques jours de l'usage du sulfate de quinine, la chaleur de la peau diminuer en même temps que le pouls perd de sa fréquence, et le malade arriver bientôt à donner à la main une sensation de frais qui a frappé tous les observateurs ; elle a été mentionnée par MM. Rilliet et Barthez chez les enfants, et par M. Pereira chez les adultes. Mon collègue Blache et moi avons également fait la même observation. Je regrette, pour l'édification du lecteur, de n'avoir pas pris

au thermomètre la température de la peau ; mais la différence de chaleur était si grande, qu'elle ne pouvait pas le moins du monde être mise en doute.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, cet effet est loin d'être aussi prononcé ; la chaleur haliteuse, qui est le propre de ce genre de maladies, a beaucoup plus de persistance que n'en a la chaleur âcre et sèche de la fièvre typhoïde ; cependant l'abaissement de température n'en existe pas moins et se reconnaît d'une manière certaine. Cette réfrigération de la peau est le résultat du ralentissement de la circulation et se trouve toujours en rapport avec lui.

Des faits aussi positifs et aussi concluants ne peuvent pas être détruits par les deux expériences contradictoires de MM. Demarquay et Duméril que j'ai citées ; le résultat de ces dernières est sujet à trop d'interprétations pour pouvoir être opposé à des faits aussi patents et aussi peu contestables.

Telles sont les modifications que le sulfate de quinine et les autres matériaux tirés du quinquina exercent sur les appareils organiques.

Arrivé à ce point, je croyais mes efforts suffisants, et je pensais avoir isolé autant qu'il m'avait été possible de le faire, les divers éléments dont se compose l'action générale du quinquina et de ses préparations ; mais je m'étais grossièrement trompé. Hahnemann, le fondateur de l'homœopathie, avait ouvert une voie que je n'ai malheureusement pas suivie, et je me trouve avoir encouru l'anathème fulminé par le véhément auteur de la médecine des doses infinitésimales, contre les absurdes allopathes qui, agissant constamment sur des faits complexes, ne connaissent pas la vraie méthode d'observation.

Comme cette vraie méthode peut n'être pas parfaitement connue des lecteurs, je me fais un devoir de leur en donner un échantillon, en mettant sous leurs yeux le tableau d'une partie des effets du quinquina, observés à la manière

homœopathique, tableau tiré de la matière médicale pure de Hahnemann (1), et que je copie textuellement pour leur édification. On croirait difficilement, si on ne le voyait, qu'il ait été possible à un homme jouissant de l'intégrité de ses facultés intellectuelles, d'avoir le courage de recueillir et de faire imprimer de pareilles inepties.

SYMPTÔMES DU QUINQUINA OBSERVÉS APRÈS LA PRISE D'UNE OU DEUX DOSES DE TEINTURE FORMANT LA QUADRILLIONIÈME PARTIE D'UN GRAIN DE LA MATIÈRE ACTIVE DU QUINQUINA.

Au bout de quelques instants et pendant la première heure.

Battements de cœur, et froid aussitôt après.

Ardeur et prurit ardent à l'orifice du rectum.

Sueur par tout le corps.

Stupeur dans la tête avec pression au front.

Accumulation et ensuite émission de vents.

Douleur pressive cuisante dans les yeux, comme s'il y était entré du sel. Nécessité de les frotter sans cesse.

Éternuments.

Froid aux genoux.

Les paupières se ferment de langueur et d'envie de dormir.

Froid aux mains.

Au bout d'une heure.

Vertiges et nausées vertigineuses, ensuite sensation générale de chaleur.

Tête hébêtée, comme quand on a passé une nuit sans dormir.

Tête entreprise, comme dans le vertige causé par la danse ou par le coryza.

Lenteur à reprendre ses sens, avec grande aversion pour le mouvement, et propension à rester assis ou couché.

Marche lente des idées.

Mouvement suspirieux pour avoir un rapport intermédiaire entre le soupir et l'éructation.

(1) *Traité de matière médicale, ou de l'action pure des médicaments*, par Simon Hahnemann, traduit par Jourdan, t. III, art. China, p. 375.

Avant la sortie d'un vent, douleurs sécantes traversant le bas-ventre dans toutes les directions.

Air réfléchi, comme si les idées s'arrêtaient.

Sensation sur la langue, comme si elle était sèche et chargée de mucus

Douleurs comme contusives dans les muscles abdominaux.

Face hippocratique, indifférence, insensibilité pour les objets qui entourent et qu'on aime.

Les oreilles se bouchent en dedans.

Douleurs de ventre pinçantes et lancinantes.

Flaccidité du scrotum.

Augmentation du flux menstruel qui va jusqu'à la métrorrhagie, sang en caillots noirs.

Éternument avec coryza.

Prurit fourmillant au coccyx, qui ne cesse que pour très peu de temps en le grattant.

Pendant le sommeil, un œil reste ouvert, l'autre à demi fermé, avec les globes oculaires tournés en haut, comme chez les mourants.

Chaleur et rougeur à la joue et au lobe de l'oreille. avec froid au bras et au bas-ventre.

Mépris de toutes choses.

Au bout de deux heures.

Troubles dans les idées, qui ne peuvent être mises en ordre.

Erreur dans le choix des mots, en parlant ou en écrivant.

Mots prononcés souvent l'un pour l'autre.

Troubles quand les autres parlent.

Projets en foule.

Après avoir mangé, rapports amers.

Sorte de faim canine, avec nausées et envie de dormir.

Douleur vulsive, traction dans le côté du bas-ventre pendant qu'on mange.

Colique venteuse.

Douleurs de ventre pinçantes et lancinantes.

Après avoir mangé, rapports amers.

Éructations.

Éternuments.

Il y a quelque chose dans le larynx, de sorte que la voix et le chant sont plus graves et ne sont pas nets (vulgairement, un chat dans la gorge).

Sifflement dans la trachée artère pendant la respiration.

Tension dans les bras et dans les mains.

Douleur au côté de la rotule en y touchant.

Propension extrême à se fâcher et à susciter toutes les occasions de le faire, disposition à quereller ou tourmenter les autres et à leur faire des reproches.

Au bout de trois heures.

Douleur pressive dans l'oreille interne.

Odontalgie avec branlement des dents.

Le pain de seigle a un goût aigre.

Pincement dans le bas-ventre, avec augmentation de la fièvre et langueur.

Douleur brûlante à l'orifice de l'urètre pendant et après l'émission de l'urine.

En respirant, forts élancements dans le creux de l'estomac.

Douleur contusive dans les genoux au moindre mouvement.

Respiration stertoreuse par le nez pendant le sommeil.

Chaleur par tout le corps, sans soif.

Inquiétudes exagérées à l'occasion de bagatelles.

Au bout de quatre heures.

Sensation de froid dans l'épigastre, qui se renouvelle à chaque inspiration après chaque gorgée de boisson. (On ne dit pas si celle-ci était froide ou chaude.)

Douleur d'écorchure dans l'anneau inguinal, et même sensation que si une hernie allait sortir par l'anneau mis au vif.

Quinte de toux après avoir mangé.

Lassitude des jambes, comme si elles avaient été rouées de coups.

Rougeur et chaleur à la joue et au lobe de l'oreille, d'un côté ou de l'autre, et avant que cela ne cesse, froid au corps puis aux membres inférieurs.

Chaleur au visage, avec gonflement des veines du dos des mains.

Morosité chagrine, mauvaise humeur, se fâche pour tout.

L'épiderme des lèvres se détache et se roule.

Je m'arrête ici dans l'énumération des 426 effets du quinquina, observés par l'auteur lui-même, et des 716 autres observés par ses élèves ; en tout, 1,142 symptômes, de l'importance desquels on pourra juger par ce qui suit. Je prends les premiers, par ordre d'impression :

Envie de travailler, de lire, de méditer et de s'occuper l'esprit et le corps.

Mal de tête tantôt dans une partie du cerveau, tantôt dans l'autre.

Élancement entre le front et la tempe gauche.

Cuisson tantôt dans un œil, tantôt dans l'autre.

Chassie dans l'angle externe de l'œil droit.

Tiraillement dans le lobe de l'oreille.

On croit sentir une odeur de cadavre.

La lèvre inférieure se gerce en éternuant.

La lèvre se gerce.

La face interne de la lèvre est douloureuse à son milieu.

Pression tiraillante dans la mâchoire.

Et ainsi de suite pour le reste du corps.

J'ai inutilement cherché, au milieu de cette rédondance séméiotique, les phénomènes qui constatent l'existence de la fameuse fièvre intermittente, occasionnée par le quinquina donné à dose homœopathique, et je n'en ai pas trouvé la moindre trace. La chose valait pourtant, ce me semble, la peine d'être notée de préférence aux 1,150 niaiseries si laborieusement recueillies par les observateurs homœopathes.

Je terminerai par deux réflexions : la première est que, par ce simple exposé, on doit voir qu'il est impossible de déduire du fatras ridicule *de la matière médicale pure*, les moindres notions sur le mode d'action du quinquina ; la seconde est que le quinquina, dont les homœopathes disent qu'on a fort abusé, n'est au contraire point employé au prorata de ses propriétés ; car s'il provoque 1,150 symptômes, il doit, homœopathiquement parlant, guérir 1,150 maladies, et supposant que l'homœopathie ait cinquante remèdes de sa force, ce serait un total de 62,500 maladies dont l'humanité pourrait lui devoir la guérison.

DEUXIÈME PARTIE.

MODE D'ABSORPTION ET D'ÉLIMINATION DES SELS DU QUINQUINA.

Arrivé dans l'estomac, le quinquina pris en nature éprouve un certain nombre de décompositions. La partie ligneuse non digérée passe dans les intestins sans avoir subi de transformation; la gomme et l'amidon, assimilés par les sucs digestifs, sont absorbés et servent à la nutrition; les matières extractives, telles que les rouges cinchoniques, solubles et insolubles, ainsi que les matières colorantes jaunes, sont probablement en grande partie altérées par la puissance digestive, par conséquent digérées et en partie absorbées sans subir d'altération, pour passer de là dans le sang. Enfin, les alcaloïdes déjà combinés avec des acides, ou s'y combinant par le fait de leur contact avec le suc gastrique, sont dissous et absorbés sans altération pour passer directement dans le sang. Les acides organiques qui entraient dans ces combinaisons sont, ainsi que l'ont prouvé MM. Laverau et Millon, décomposés et transformés en acide carbonique, tandis que les acides inorganiques passent sans être transformés.

Il est à peu près certain que toute la portion des alcaloïdes qui est absorbée passe directement dans le sang sans être décomposée par les sucs digestifs, car les effets physiologiques que produisent ces bases organiques sont constamment proportionnels à la quantité qui en a été ingérée; ce qui n'aurait pas lieu si elles étaient soumises à la puis-

sance variable de la force digestive, qui en décomposerait tantôt plus, tantôt moins.

De l'estomac, ces alcaloïdes, quinine, cinchonine, quinidine, cinchonidine, etc., passent dans le sang, et ce passage est très rapide, puisque des troubles cérébraux peuvent se produire presque à l'instant même de l'ingestion dans l'estomac.

La présence de la quinine dans le sang a été constatée par MM. Launaux et Follin, ancien prosecteur de la Faculté, par M. O. Henry, chef des travaux chimiques à l'Académie de médecine, et par M. Fordos, pharmacien de l'hôpital Saint-Antoine (1).

On doit à M. O. Henry un procédé bien plus sûr et don-

(1) Voici le procédé suivi par MM. Launaux et Follin pour trouver la quinine dans le sang du foie :

Nous avons, disent ces messieurs, introduit dans l'estomac d'un chien robuste et de moyenne taille, 8 grammes de sulfate de quinine en suspension dans 125 grammes d'eau; puis nous avons lié l'œsophage et la verge. La mort eut lieu au bout de six heures.

Le foie, détaché avec soin, sans que le canal digestif eût été ouvert, a été coupé en morceaux, puis introduit dans un matras avec de l'alcool à 40 degrés et soumis à une ébullition d'une demi-heure.

La dissolution alcoolique filtrée était sans action sur les papiers rouge et bleu de tournesol. Cette liqueur, d'un jaune clair, a été traitée à chaud par le noir animal lavé, puis filtrée de nouveau. Le produit obtenu, parfaitement incolore, a été évaporé au bain-marie dans une capsule de porcelaine. A mesure que l'évaporation avait lieu, la saveur de cette solution devenait notablement amère, ce liquide prenait une teinte sensiblement jaunâtre. Arrivé à un degré de concentration convenable, il a été retiré du bain marie et abandonné à l'évaporation spontanée.

Le lendemain, on trouva au fond de la capsule un léger résidu soluble, d'une couleur jaune clair, d'une saveur excessivement amère, sans action sur le papier de tournesol.

Afin de s'assurer que ce produit contenait réellement du sulfate de quinine, nous avons dû en extraire de la quinine. A cet effet, on l'a fait bouillir dans de l'eau distillée avec environ 1 gramme de magnésie calcinée, et l'on a porté l'action de la chaleur jusqu'à siccité. La masse obtenue, agitée pendant quelques minutes avec de l'alcool à 40 degrés, a été chauffée au bain-marie, puis jetée sur un filtre. La liqueur filtrée, franchement

nant beaucoup plus de garantie d'exactitude. Ce procédé peut servir également à déterminer la quantité de quinine existante dans un liquide quelconque (1).

Introduits dans le sang, les sels des alcaloïdes du quinquina s'y conservent à l'état de solubilité complète. M. Mialhe (2) avait cru le contraire : il supposait que ces sels se trouvant en présence des carbonates de potasse et de soude avec excès de base qui se trouvent dans le sang, y étaient décomposés ; que leur acide attiré par ces alcalis minéraux, s'en séparait, et qu'alors les alcaloïdes végétaux mis à nu se déposaient à l'état de poudre insoluble, laquelle s'unissant à l'albumine du sang, épaississait ce liquide et occasionnait ainsi le ralentissement de la circulation.

alcaline et d'une saveur très amère, a été évaporée au bain-marie, pressurée jusqu'à siccité et abandonnée ensuite à l'évaporation.

Au bout de quelques heures, il ne restait au fond de la capsule qu'un résidu d'un blanc grisâtre, d'une saveur excessivement amère, bleuissant au papier de tournesol rougi et préalablement trempé dans l'alcool. Ce résidu, traité à chaud par l'eau distillée, ne s'est point dissous, mais la dissolution s'est promptement opérée par l'addition d'une goutte d'acide sulfurique; quelques gouttes d'ammoniaque versées dans cette liqueur y font naître des flocons blancs, de nouveau solubles dans l'acide sulfurique, et possédant d'ailleurs tous les caractères de l'hydrate de quinine (*a*).

Ce procédé d'analyse, qui laisse à désirer, ne peut servir que pour faire reconnaître la présence de la quinine dans le sang.

(1) On traite le sérum du sang par l'alcool, qui coagule l'albumine; on filtre, et alors la liqueur filtrée est soumise à un traitement qui permet d'extraire toute la quinine qui se trouve dans une liqueur quelconque.

Voici quel est ce traitement :

On précipite par une solution de tannin tout l'alcaloïde qui se trouve dans la liqueur. On recueille le précipité sur un filtre, et on le mélange à un léger excès de chaux hydratée. Puis on dessèche à l'étuve, on pulvérise et l'on traite à chaud par l'alcool (36 Cartier), qui dissout l'alcaloïde et laisse inattaqué le tannate de chaux.

L'alcool filtré et évaporé laisse pour résidu l'alcaloïde du quinquina.

(1) *Journal de pharmacie*, 2e série, t. XXI, p. 228 (1835).

(2) *Traité de l'art de formuler*, 1845, p. 227.

(*a*) *Écho du monde savant*, année 1845, 1er semestre, p. 539.

Cette opinion est complétement erronée; non-seulement les sels acides des alcaloïdes du quinquina restent en solution dans le sang, mais encore leurs sels neutres, bien que peu solubles, s'y dissolvent en partie.

J'ai fait avec M. Quevenne les expériences suivantes, qui prouvent ce fait de la manière la plus péremptoire :

1° Une solution filtrée et saturée de sulfate de quinine a été mise, d'abord avec parties égales, puis avec un tiers, de sérum du sang, à la température de 20 degrés. Les liqueurs sont restées claires et sans aucun dépôt pendant vingt-quatre heures.

2° 5 centigrammes de sulfate neutre de quinine en poudre ont été mis en contact, d'une part avec 20 grammes d'eau pure, et d'autre part avec pareille quantité de sérum du sang. La solution dans le sérum a été complète, et au bout de vingt-quatre heures il n'y avait pas de dépôt sensible. La solution dans l'eau a été incomplète; elle contenait du sel en suspension, et enfin il y avait au fond du vase un notable dépôt.

3° 10 centigrammes de ce même sel en poudre ont été mis dans de l'eau et dans du sérum; la dissolution n'a été complète dans aucun de ces liquides, mais le dépôt de la solution dans l'eau était double de celui qui existait dans le sérum du sang.

Ces deux dernières expériences ont été répétées dans de l'eau et dans du sérum portés à 40 degrés, température du corps de l'homme, et les résultats ont encore été à peu près les mêmes, seulement la faculté dissolvante de l'eau a été un peu augmentée, et celle du sérum du sang est restée la même.

Les autres alcaloïdes du quinquina se comportent dans le sang de la même manière que la quinine.

Ainsi, il est bien constaté que les sels de ces alcaloïdes passent en nature dans le sang à l'état de carbonates acides si leur acide a été décomposé dans l'estomac, et à leur état

primitif si l'acide en était indécomposable, et qu'ils restent complétement dissous dans ce liquide.

Le sang chargé des alcaloïdes les porte rapidement dans tous les organes ; la rapidité de cette transmission est très grande : elle est instantanée quand les alcaloïdes ont été introduits dans le sang veineux par voie d'injection. Elle peut avoir lieu au bout de quelques instants, lors de leur introduction dans l'estomac. MM. Lannaux et Follin ont trouvé qu'au bout de six heures il y avait de la quinine dans le foie, et tout porte à croire qu'elle y était bien avant.

En général, les alcaloïdes sont plus abondants dans les organes qui contiennent le plus de sang. Pourtant, Orfila n'en a pas trouvé dans la rate quand il y en avait dans le foie, fait qui s'accorde avec ce qui se produit après l'ingestion des substances inassimilables, telles que l'arsenic, le plomb, le mercure, etc., qu'on trouve toujours dans le foie avant de les pouvoir rencontrer ailleurs.

Rien ne fait supposer que les centres nerveux, sur lesquels ces alcaloïdes agissent si puissamment, en soient plus pénétrés que les autres organes.

Il est bien probable que les divers liquides de l'économie contiennent aussi quelque portion de ces substances à l'état de dissolution ; mais il faut, sous ce rapport, les distinguer en deux classes, en ceux qui ont une destination particulière, et en ceux qui servent de voie d'élimination. Les premiers contiennent toujours très peu de ces sels d'alcaloïdes.

M. Landerer (1), chimiste distingué d'Athènes et connu par des travaux importants, a cependant trouvé de la quinine dans les larmes.

J'ai cherché, mais en vain, cet alcaloïde dans la salive et dans le mucus bronchique.

M. Quevenne a constaté, après M. Landerer, l'existence de la quinine dans la sérosité des hydropiques. Il en a

(1) *Journal de pharmacie*, juillet 1847, p. 43.

trouvé approximativement 6 milligrammes par litre, quantité, comme on le voit, très minime (1).

(1) *Analyse de la sérosité d'un hydropique mis à l'usage du sulfate de quinine.*— Comme cette analyse est ce qu'on a fait de plus exact en ce genre, je la donne en entier, afin que les lecteurs se trouvent à même de juger de sa valeur, et de la répéter s'ils le désirent.

Un homme atteint d'une maladie de Bright fut mis, dans le but de modifier l'état organique de ses reins, à l'usage du sulfate de quinine; il prit chaque jour, pendant un mois, une potion contenant 1 gramme de bisulfate de quinine, et durant ce laps de temps, ses urines, examinées plusieurs fois avec l'iodure ioduré de potassium, donnèrent constamment un précipité d'iodure de quinine assez abondant. La médication ne produisit aucun effet curatif, et le malade succomba leuco-phlegmatique. Le jour de sa mort il avait encore pris du sulfate de quinine, et ses urines, examinées avec l'iodure de potassium, donnèrent le précipité caractéristique.

On prit 1960 grammes du liquide épanché dans l'une des plèvres. Ce liquide, très légèrement rosé, fut soumis à l'analyse par M. Quevenne, qui a bien voulu me remettre la note suivante.

Par un repos de douze heures, il s'en sépare quelques rares flocons blanchâtres que l'on rejette. Alors le liquide est limpide.

On ajoute : 4 litres d'alcool à 89 degrés centigr., environ deux fois le volume du liquide primitif.

Le mélange se trouble et laisse former par le repos des flocons d'albumine que l'on isole plus tard, et dont on se débarrasse au moyen de la filtration.

Le liquide filtré est distillé, puis évaporé jusqu'à réduction à environ 30 grammes.

Dans cet état il précipite par le tannin et l'iodure de potassium ioduré; mais comme on ne distingue d'ailleurs qu'une saveur fortement saline, sans amertume, ces deux premières réactions, accomplies au milieu de ce liquide *très chargé de sels*, ne prouvent absolument rien, quant à la quinine, et peuvent très bien être attribuées à tout autre corps.

La seule conclusion permise jusque-là était celle-ci : S'il y a de la quinine dans ce liquide, ce ne peut être qu'en quantité très minime; il s'agissait donc de se débarrasser le plus possible des sels étrangers.

En conséquence, la masse du résidu, dans lequel il s'est formé un dépôt cristallin, est additionnée de 1 gramme de tannin dissous dans un peu d'eau. Le mélange s'épaissit en bouillie et paraît contenir des matières organiques et des sels minéraux. On étend d'un peu d'eau, on verse le tout sur un filtre, où on laisse égoutter, puis on comprime. On redélaie dans 25 grammes d'eau, on fait égoutter et l'on comprime comme la première fois.

On mêle au résidu ainsi lavé 2 grammes de chaux éteinte, on laisse à

Le même M. Landerer paraît avoir le premier constaté

l'air pendant dix heures, puis on achève de dessécher à l'étuve. Le résidu, de couleur chocolat, est réduit en poudre fine, et traité par l'alcool à 96 degrés centés. bouillant.

La solution filtrée, limpide, incolore, évaporée au bain-marie, laisse un résidu jaunâtre cristallin pesant 0gr,13.

Ce résidu est repris par 2 grammes d'eau chaude, très légèrement acidulée avec de l'acide sulfurique. Une portion s'y dissout, l'autre reste suspendue sous forme de flocons jaunâtres. On verse sur un très petit filtre, et l'on obtient ainsi finalement une solution limpide, d'une teinte légèrement paille, dont voici les propriétés :

Nul reflet opalisant ;

Saveur d'une *amertume très marquée*, et en même temps un peu saline ;

Solution de tannin au dixième, flocons blancs très abondants ;

Iodure ioduré de potassium, trouble brunâtre fortement prononcé ;

Oxalate d'ammoniaque, simple nébulosité ;

Solution de sublimé au vingtième, flocons blancs moyennement abondants ;

Protonitrate de mercure, trouble blanc très prononcé, mais fugace ;

Acide nitrique concentré, rien ;

Chlorure de baryum, trouble très léger, ne disparaissant pas par l'acide nitrique ;

Ammoniaque, trouble blanc léger ; un excès de réactif éclairait le liquide.

La saveur, le tannin, l'iodure, indiquaient qu'il y avait là une base alcaline végétale, qui, dans le cas dont il s'agit, ne pouvait être que de la quinine.

Quant à l'absence du reflet particulier, opalisant, qui forme un des caractères de cette base, nous allons en trouver l'explication un peu plus loin.

La grande abondance du précipité fourni par le tannin, le trouble produit par les sels de mercure, devaient faire présumer qu'il s'y rencontrait aussi quelque matière organique provenant de la métamorphose de substances protéiques, susceptible de former une combinaison insoluble avec les réactifs dont il s'agit.

Dans l'impossibilité où l'on se trouvait de débarrasser une si petite quantité de quinine des matières étrangères, et de la soumettre à la balance, il a fallu recourir aux solutions comparatives progressivement étendues jusqu'à disparition de saveur.

Nous avons dissous du sulfate de quinine dans de l'eau acidulée avec l'acide sulfurique, et nous y avons ajouté les chlorures sodique et potassique que nous savions exister dans la liqueur à doser. Cette addition a fait

la présence de la quinine dans le lait des femmes mises à l'usage de ce médicament (1).

Cependant j'ai fait plusieurs fois la même tentative sur le sérum acide du lait de nourrices qui prenaient pour des rhumatismes aigus des doses de 2 et 3 grammes de sulfate de quinine par jour, et je n'ai jamais pu retrouver l'alcaloïde.

M. le docteur Robert-Latour, qui a donné plusieurs fois de suite le sulfate de quinine, à la dose de 1 gramme par jour, à une nourrice, n'a jamais pu distinguer la moindre trace d'amertume dans son lait.

En raison de son importance, j'ai voulu, il y a peu de temps, reprendre de nouveau la question, et j'ai profité du séjour dans mes salles, d'une femme qui avait besoin de prendre du sulfate de quinine. J'ai prié M. Quevenne de faire les recherches nécessaires pour étudier ce lait; et cet habile chimiste a trouvé un cinquième de milligramme de quinine sur 57 grammes de lait, ce qui donne au plus 3 milligrammes 1/2 de quinine par litre de lait (2).

On voit par là quelle petite quantité passe dans le lait, et combien peu il faut compter sur l'intervention des nourrices

tout de suite disparaître le reflet azuré qu'avait la solution pure de l'alcaloïde.

Alors, nous avons constaté que, pour avoir un degré d'amertume analogue à celui du liquide à doser, il fallait 20 centigrammes de sulfate de quinine pour 100 grammes d'eau, ou 2 milligrammes par gramme.

Or, le poids de la solution qui contenait tout le sulfate de quinine dissous dans les 1960 grammes du liquide de la plèvre étant de 2 grammes, on en doit conclure que celui-ci contenait une quantité de quinine représentée par 4 milligrammes de sulfate de quinine.

Comme il est impossible de supposer qu'on ait pu retirer sans perte toute la quinine qui se trouvait engagée dans une masse de liquide organique si considérable, il faut bien admettre qu'on en a perdu de la moitié aux deux tiers, de telle sorte qu'on doit admettre qu'il y avait en réalité à peu près 6 milligrammes de sulfate de quinine par litre de sérosité.

(1) *Journal de pharmacie*, juillet 1847, p. 103.

(2) Femme de trente ans, atteinte d'un ictère simple depuis vingt-trois

dans le traitement des maladies des enfants, à l'aide du quinquina pris par la nourrice.

Personne n'a encore cherché les alcaloïdes dans la bile : il est probable que ce liquide en contient; mais comme, à en juger par les autres liquides, la quantité en est minime, il faudrait plus de bile que n'en contient une vésicule biliaire pour espérer, avec quelques chances de succès, en découvrir.

Il devient évident d'après cela que les sels de quinine n'ont point de détermination pour aucun de ces liquides, et qu'ils ne ressemblent pas sous ce rapport à certaines substances que M. A. Bernard a démontré avoir une détermination élective. Ces sels ne se trouvent donc qu'en très minime quantité dans les liquides qui ne servent pas de voie d'élimination.

Les liquides destinés à servir de voie d'élimination ne se comportent pas tous de la même manière.

On n'a point encore constaté la présence des sels de quinine dans la sueur des malades mis à l'usage de ces sels, quelque élevée qu'en ait été la dose. De quelque manière que je m'y sois pris, je ne suis jamais arrivé sous ce rapport qu'à des résultats négatifs.

jours. Elle a pu, dit-elle, se tirer dans les premiers temps (son lait est maintenant âgé de dix mois) jusqu'à trois verres de lait par jour; maintenant elle n'en pourrait fournir qu'un ou deux.

Cette malade ayant pris, le 31 janvier 1851, 0,80, et le 1er février 0,60 de sulfate de quinine, on a recueilli, le 1er dans le courant de la journée, et le 2e au matin, différents échantillons de lait. Ce liquide offre la saveur douce, sucrée, fade, ordinaire au lait de femme, sans le moindre soupçon d'amertume.

57 grammes de ce lait sont additionnés de 4 volumes d'alcool à 90 degrés.

On précipite ainsi le caséum et la matière grasse, et le liquide filtré, retenant la lactine et les sels solubles, est évaporé à siccité.

Le résidu, pulvérisé finement, est traité par l'alcool à 96 degrés bouillant, qui laisse indissoute la presque totalité de la lactine, et enlève les sels et les matières extractives.

Le nouvel extrait fourni par cette solution est repris par un peu d'eau très légèrement acidulée avec de l'acide sulfurique; le liquide filtré et limpide, réduit par évaporation à 1 gramme, et qui devait contenir de

Ainsi, des rhumatisants et des sujets atteints de fièvre typhoïde, mis à l'usage de 15 décigrammes à 2 grammes par jour de sulfate de quinine, n'ont jamais senti la moindre saveur amère dans la sueur abondante qui les couvrait; l'un d'eux, dont le visage ruisselait de sueur, la sentait tomber dans sa bouche et lui trouvait la saveur salée qui lui est ordinaire.

J'ai plusieurs fois goûté avec attention des linges mouillés de cette sueur, ou du papier gris qui en était imbibé, et je n'ai jamais perçu aucun sentiment d'amertume.

Enfin, j'ai eu recours à un moyen de recherches, indirect à la vérité, mais cependant assez sûr.

la quinine s'il en avait passé dans le lait, offre les propriétés suivantes:

Saveur saline non amère;

Solution de tannin au 1/10e, rien;

Réactif de M. Bouchardat (iodure de potasse iodurée), opalinité très prononcée.

La dernière réaction semble indiquer la présence de la quinine, et, d'après des expériences comparatives que nous avons faites avec une solution de sulfate de cette base, on peut croire que le degré de trouble obtenu correspondrait à une quantité de quinine d'environ 1/15,000 du poids du liquide sur lequel on opérait (1 gramme).

Or, en admettant moitié ou même deux tiers pour la perte inévitable dans toutes recherches sur les matières organiques, ce serait donc tout au plus 1/5000e de quinine (lesquels correspondraient à 1/5e de milligramme) passé dans les 57 grammes de lait sur lesquels on a opéré.

C'est bien peu, et encore devons-nous ajouter que nous aurions besoin, pour établir chimiquement notre conviction relativement au passage de la quinine dans le lait, de faire de nouveaux essais sur des quantités plus considérables.

Nous n'accordons, d'après cela, à notre expérience ci-dessus rapportée, que la valeur d'une présomption et non celle d'une certitude.

Nota.—Le lait de cette femme se tarissant chaque jour davantage, sous l'influence des circonstances dans lesquelles elle était placée, et d'ailleurs l'administration du sulfate de quinine ayant dû être suspendue, il n'y a pas eu possibilité de pousser plus loin cette recherche.

Pendant l'usage du sel de quinine, et en même temps que le lait était recueilli, les urines accusaient d'une manière évidente la présence de l'alcaloïde, par l'iodure de potassium ioduré.

Comme on le verra plus loin, les urines entraînent ordinairement avec elles, la moitié du sulfate de quinine pris par les malades; si la sueur en entraîne à son tour une portion quelconque, il est à supposer qu'en activant cette sécrétion, cette portion devrait augmenter, et que par contre, la quantité contenue dans les urines devrait diminuer.

J'ai donc traité trois malades atteints de rhumatisme chronique, en leur administrant le sulfate de quinine en même temps que j'excitais la transpiration.

Le premier prit tous les deux jours un bain de vapeurs, en même temps qu'il avalait chaque jour 1 gramme de sulfate de quinine; en onze jours, il avait par conséquent pris 11 grammes de sulfate de quinine; il en élimina par les urines, comme le précédent, environ 7 grammes.

Le second fut mis au même traitement; de plus, il lui fut prescrit de garder le lit toute la journée. Il prit en quatorze jours 14 grammes de sulfate de quinine et quatre bains de vapeurs; il élimina par les urines 8gr.,50.

La troisième malade garda le lit tout le temps de l'administration du sulfate de quinine à la dose de 1 gramme par jour. Elle était constamment baignée d'une sueur excessivement abondante. Elle prit en sept jours 7 grammes de sulfate de quinine; elle en rendit par les urines 4gr.,32.

La quantité de sulfate éliminé par les urines de ces trois malades se trouve dépasser la moyenne habituelle, par conséquent les sueurs n'en ont pas dû emporter beaucoup.

Ces faits me paraissent établir d'une manière irréfragable que les sueurs ne contiennent qu'une très petite portion des sels du quinquina.

Les liquides fournis par la membrane muqueuse du tube intestinal ne semblent pas non plus entraîner avec eux beaucoup d'alcaloïde. Chez un malade qui ne prit qu'une dose de 2 grammes de sulfate de quinine, et qui mourut vingt-quatre heures après, sans avoir eu de selles ni de vomissements, je n'ai retrouvé dans le tube digestif que quel-

ques centigrammes de quinine. On verra plus loin que les malades qui prennent le sulfate de quinine en même temps que des purgatifs n'en éliminent pas moins que les autres par les urines.

Celles-ci, au contraire, contiennent une proportion considérable des alcaloïdes ingérés. Ce fait capital a été constaté d'abord par M. le professeur Piorry, sous les auspices duquel MM. Lavolley et Fermond (1) firent les premières analyses de ce liquide chez des malades qui avaient pris du sulfate de quinine.

J'ai constaté, de mon côté, que la cinchonine, la quinidine et la cinchonicine se retrouvaient également dans les urines.

Ces substances ne s'accumulent jamais dans le sang, quelle qu'en soit la quantité administrée; les analyses font voir qu'on n'en trouve jamais qu'une quantité assez petite dans la portion de ce liquide contenue dans les gros vaisseaux; ces alcaloïdes ne font en quelque sorte que le traverser, en l'abandonnant presque aussitôt qu'ils y ont pénétré. Néanmoins, quoique la durée de ce séjour soit courte, il paraît fort probable qu'une portion quelconque en est détruite et brûlée dans le sang, en subissant les mêmes modifications que celles qu'éprouvent les gommes, le sucre, etc., modifications dont on doit la connaissance à Liebig.

Des expériences que j'ai faites confirment cette opinion. Si l'on analyse les urines de malades qui prennent tous les jours une quantité donnée de sulfate de quinine, on y retrouve habituellement au moins la moitié de l'alcaloïde ingéré, tandis que lorsqu'on examine celles des malades qui ne prennent la même dose qu'une fois tous les trois jours, on n'en retrouve guère que le tiers. On peut raisonnablement supposer que, chez ces derniers, la modification chi-

(1) *Bulletin clinique* de 1834, et *Traité de médecine pratique*, t. VI, p. 162.

mique ayant eu plus le temps de se faire que chez les premiers, a produit chez eux un effet plus prononcé.

Ces substances sont-elles éliminées complétement au bout de peu de temps, ou bien en reste-t-il quelques parties dans les tissus ? C'est à quoi on ne peut répondre d'une manière précise dans l'état actuel de nos connaissances. M. Chatin avait supposé que les substances qui devaient être éliminées de l'organisme, l'étaient dès que les urines n'en présentaient plus de traces ; mais, M. Orfila neveu, a constaté que la plupart d'entre elles pouvaient rester dans les tissus longtemps après qu'elles avaient cessé de paraître dans les urines. M. Chatin avait encore induit de ses expériences que plus les substances inassimilables étaient douées de pouvoirs toxiques, plus elles étaient rapidement éliminées. Or, on verra plus loin que les alcaloïdes du quinquina, qui ne sont pas des substances dont la puissance toxique soit comparable à celle de l'arsenic, sont éliminés par les urines aussi rapidement que lui.

On ne sait donc rien de positif sur ce point, qui appelle de nouvelles recherches.

La connaissance de la manière suivant laquelle les sels de quinine, de cinchonine et de quinidine sont absorbés et éliminés, étant d'un grand intérêt pour le médecin, puisqu'elle seule peut le guider dans l'administration de ces substances, je vais présenter, avec quelques détails, tout ce qui est relatif à leur absorption et à leur élimination.

MODE D'ABSORPTION DES SELS DU QUINQUINA.

Le quinquina et les alcaloïdes qui en dérivent, s'administrant surtout dans des maladies où les exacerbations se font à des époques déterminées, il faut que ces médicaments développent aussi leur action à des moments qu'on puisse également déterminer. Ces maladies ayant quelquefois une haute gravité, il faut encore que la médication puisse leur opposer, à temps voulu, toute son énergie. Pour arriver à ce

résultat, il était nécessaire de fixer : 1° le temps que les sels de quinine mettent à être absorbés et à agir sur l'économie ; 2° celui pendant lequel ils séjournent dans les organes et y font sentir leur influence ; 3° enfin, les rapports qui existent entre les quantités administrées, les quantités absorbées et les effets produits.

J'espère être arrivé à la solution de ces problèmes thérapeutiques par les deux séries suivantes de recherches : l'une est l'étude de la pénétration de la substance médicamenteuse dans nos organes ; l'autre est l'observation des effets qui s'y produisent après cette pénétration.

Le moyen le plus sûr de suivre la marche des sels de quinquina dans l'économie animale, serait de faire l'analyse du sang ; mais le travail serait trop compliqué, il aurait besoin de comprendre tant de circonstances, qu'il n'est pas extraordinaire que personne ne s'y soit livré. Heureusement on peut suppléer à cette difficulté, par l'emploi de l'iodure de potassium mis en contact avec l'urine des sujets auxquels on a fait prendre ces substances.

Comme les alcaloïdes passent fort promptement du sang dans l'urine, il en résulte que les recherches peuvent se faire sur ce liquide et donner des résultats aussi sûrs que s'ils avaient été obtenus avec le sang.

M. le professeur Bouchardat[1] paraît être le premier qui ait reconnu qu'en mettant de l'iodure ioduré de potassium en contact avec un liquide contenant l'un des sels des alcaloïdes du quinquina, il se fait une décomposition dans laquelle les éléments de l'eau sont séparés. D'une part, l'oxygène se porte sur le potassium pour former un oxyde de potassium, lequel se combine avec l'acide du sel de l'alcaloïde ; d'autre part, l'hydrogène s'unit à l'iode pour former de l'acide iodhydrique, lequel se combine avec l'alcaloïde. L'autre partie de l'iode s'unissant au nouveau sel, il en résulte la formation d'un iodure d'iodhydrate de quinine, de cinchonine ou de quinidine, complétement insoluble et de la couleur de la poudre du quinquina orangé.

Le tannin jouit aussi de la propriété de précipiter ces alcaloïdes de leurs dissolutions pour en faire des tannates d'un blanc nuancé de vert, complétement insolubles. Mais ce réactif ne peut être employé pour l'étude des urines; il se combine avec la chaux ainsi qu'avec les matières résineuses de l'urine et forme un précipité assez épais dans les urines à l'état normal. Aussi, malgré la prédilection de M. le docteur Viale pour ce réactif, il ne peut servir pour l'analyse de ce liquide.

L'iodure ioduré de potassium est ce qu'il y a de plus commode pour les recherches sur les urines.

M. le professeur Bouchardat a proposé un iodure ioduré qui est trop épais, trop coloré, ce qui empêche de bien juger de l'abondance du précipité; de plus, il a l'inconvénient de donner quelquefois des précipités dans des urines qui ne contiennent point les alcaloïdes du quinquina.

Voici néanmoins la formule de cet iodure :

Iode	15	grammes.
Iodure de potassium . . .	4	—
Eau.	300	—

Je me suis constamment servi dans mes recherches d'un iodure ioduré fait dans les proportions suivantes :

Iode	2	grammes.
Iodure de potassium . . .	8	—
Eau.	250	—

Cette solution, moins sensible que celle de M. Bouchardat, l'est assez pour déterminer la formation d'un précipité très évident dans un liquide contenant 1/50000e d'alcaloïde, c'est-à-dire un demi-centigramme par litre de liquide.

Il semble, d'après cela, qu'il n'y ait plus qu'à mettre ce réactif en contact avec les divers liquides de l'économie dans lesquels on suppose l'existence des alcaloïdes, pour obtenir un précipité.

La chose n'est pourtant pas aussi simple qu'elle le paraît. Comme il faut que ces liquides n'aient point par eux-mêmes

une prédominance alcaline, il en résulte que le sérum du sang, dont la réaction est fortement alcaline, n'est aucunement influencé par ce réactif, et que si l'on y ajoute un acide quelconque, celui-ci coagule l'albumine et trouble le liquide à tel point qu'il est impossible d'y suivre un précipité quelconque.

Avec les urines on n'a pas cet inconvénient; il suffit de verser la solution d'iodure ioduré de potassium pour voir se produire à l'instant même le précipité orangé, très appréciable quelle que soit la couleur de l'urine ; et, si l'on veut que le réactif jouisse de toute sa sensibilité, il faut préalablement verser dans l'urine qu'on veut examiner, une petite quantité d'acide sulfurique, étendu de quatre parties d'eau. Cette addition a pour but de neutraliser la réaction alcaline si promptement produite dans l'urine qui a séjourné quelque temps hors du corps et de faciliter ainsi la combinaison avec le réactif.

Malgré cette précaution, l'iodure ioduré de potassium ne jouit pas avec les urines du même degré de sensibilité qu'avec l'eau ; il ne donne de précipité dans ce premier liquide que quand celui-ci contient au moins 3 centigrammes d'alcaloïde par litre.

RAPIDITÉ DE L'ABSORPTION.

Sans avoir des données bien précises sur le temps que le quinquina met à développer son action, les anciens auteurs, et Torti entre autres, croyaient qu'il fallait de douze à quinze heures pour qu'une dose d'écorce du Pérou produisît son effet.

M. Bretonneau, ainsi que plusieurs de ses élèves, ont adopté cette opinion.

M. Piorry, de son côté, pense avoir irréfragablement démontré que l'absorption et l'action du quinquina sont instantanées; il prétend que chez les fiévreux, le retrait de

la rate tuméfiée se fait à l'instant même où le malade avale un composé soluble de quinquina.

L'expérimentation et l'observation démontrent que la vérité ne se trouve dans aucune de ces opinions si différentes.

Il existe deux moyens assez exacts d'arriver à la connaissance de ce point si important : le premier est la recherche de la présence du médicament dans l'économie, et le second l'observation des effets physiologiques produits.

Le sang ne garde pas les alcaloïdes du quinquina ; ceux-ci ne font que le traverser pour aller gagner les organes et être éliminés. On verra plus loin que les urines sont la voie principale de cette élimination. Par conséquent, ce liquide, dans lequel la précipitation des alcaloïdes se fait si facilement à l'aide de l'iodure iodurée de potassium, peut servir à étudier la marche de ces substances.

En suivant cette voie j'ai constaté :

1° Que chez un assez bon nombre des malades qui prennent par la bouche du bisulfate de quinine en solution dans une petite quantité de véhicule et en une seule fois, à la dose de 20 centigrammes à 1 gramme au moins, on obtient, au bout d'une demi-heure d'ingestion de la potion, un précipité très évident d'iodhydrate de quinine;

2° Que chez près de la moitié de ceux qui en prennent en quantité variable, mais point inférieure à 10 centigrammes, le précipité est au bout d'une heure plus évident encore et de la valeur de 4 à 5 centigr. d'alcaloïdes par litre d'urine ;

3° Qu'au bout de deux heures d'ingestion, on obtient, dans la très grande majorité des cas, un précipité dont l'abondance est souvent double de celle du précédent, 8 à 10 centigrammes par litre.

On peut donc, sans beaucoup de témérité, ce me semble, et supposant que le sel de quinine a séjourné quelque temps dans l'économie, établir sur des preuves matérielles que l'absorption commence le plus ordinairement peu de temps après son ingestion dans l'estomac.

Il est évident que, toutes choses égales d'ailleurs, le sulfate de quinine doit paraître dans les urines d'autant plus rapidement que la dose ingérée est plus forte.

Une fois commencée, l'absorption va continuant en s'accroissant assez rapidement, car, au bout d'une heure, les urines contiennent le double d'alcaloïdes de ce qu'elles en contenaient une demi-heure auparavant. Tout porte à faire supposer qu'au bout d'une à deux heures, il ne reste plus de sulfate de quinine dans l'estomac.

L'observation des phénomènes physiologiques produits par les alcaloïdes et par leurs combinaisons, vient compléter les notions qu'il est nécessaire d'avoir sur l'absorption.

Elle permet de constater :

1° Qu'avec un gramme de sulfate de quinine, pris en une fois, les effets physiologiques peuvent se produire dans un espace de temps qui varie de quelques minutes à un quart d'heure ;

2° Qu'avec des doses moins fortes, mais pas au-dessous de 30 centigrammes, pris en une fois, ces troubles paraissent quelquefois au bout d'une demi-heure, plus souvent, au bout d'une heure, et quelquefois au bout de trois heures;

3° Qu'avec des doses inférieures à 20 centigrammes, il ne se produit que très rarement des effets physiologiques.

4° Que, quand les sels de quinine sont pris par fraction, on observe rarement les phénomènes physiologiques au-dessous des doses de 60 centigrammes; mais qu'à partir de cette dose, on les observe ordinairement à la troisième prise, c'est-à-dire au bout de deux heures.

Ainsi, tout se réunit pour constater qu'il suffit d'une demi-heure, quand on emploie des doses élevées, pour que l'absorption des sels de quinine se fasse en quantité suffisante pour produire les phénomènes physiologiques, indices d'une action marquée sur le système nerveux, et qu'il faut au plus une heure avec des doses ordinaires. Quant aux doses plus faibles, telles que celles de 15 à 20 centigrammes, si elles ne sont pas assez fortes pour produire des effets phy-

siologiques, ce n'est pas une raison pour que l'absorption ne s'en fasse pas dans un temps égal à celui que mettent les doses élevées.

Au lieu donc de douze et quinze heures, comme le voulaient les anciens médecins, il ne faut au sulfate de quinine que d'une demi-heure à deux heures pour produire une action puissante sur le système nerveux.

Les sels de cinchonine, de quinidine et de cinchonicine, se comportent exactement de la même manière que les sels de quinine.

Avec de semblables données, la conduite du médecin, dans les maladies intermittentes, se trouve toute tracée.

Ainsi, dans les cas où il y a urgence, comme dans les fièvres pernicieuses à accès très rapprochés, dans les fièvres rémittentes où la rémission est ordinairement très courte, et dans les névralgies, on pourra compter, en donnant de fortes doses, sur une action du sulfate de quinine au bout d'un quart d'heure à une demi-heure. Tandis que dans les fièvres intermittentes ordinaires, où l'on ne donne que des doses de 10 ou 15 centigrammes à la fois, on devra s'attendre à ne produire d'effet qu'au bout d'une heure à deux heures au plus tôt.

QUANTITÉ DE SUBSTANCE ABSORBÉE.

Les expériences et l'observation montrent que la quantité de sels des alcaloïdes du quinquina, prise par l'absorption, est toujours proportionnelle à la quantité qui a été ingérée dans l'estomac.

Ainsi, 1° l'abondance du précipité obtenu dans les urines est constamment en raison directe de la quantité d'alcaloïde ingérée.

Par exemple, avec 50 centigrammes de bisulfate de quinine pris par doses fractionnées en douze heures, on n'observe dans les urines qu'une teinte jaunâtre ou un léger

trouble, tandis qu'avec 2 grammes, on obtient un précipité qui ressemble à un magma de poudre de quinquina orangé.

2° La constance du précipité est également en raison directe de la quantité de bisulfate ingéré.

Ainsi, chez dix-huit malades qui avaient pris une solution de 5 à 10 centigrammes de ce sel, par cuillerées à bouche toutes les heures, la moitié seulement eurent un précipité dans leurs urines, non préalablement acidulées.

Chez dix malades qui avaient pris de la même manière 15 centigrammes de ce sel, six fois il y eut un précipité.

Chez quinze malades qui en avaient pris 20 centigrammes, dix fois il y eut un précipité.

Chez seize malades qui en avaient pris 25 centigrammes, il y eut quatorze fois un précipité.

Enfin, avec 30 centigrammes et au-dessus, le précipité est constant et ne manque que par exception.

On verra dans le chapitre suivant, le chiffre qui exprime la quantité absolue de l'absorption.

Ces résultats ne se rapportent qu'au sulfate de quinine introduit dans l'estomac, car il est clair, comme on le verra plus loin, que l'époque de l'apparition de ce précipité et son abondance varient, à doses égales de sel, selon la voie par laquelle le sulfate de quinine est introduit dans l'économie, et selon la forme pharmaceutique sous laquelle l'administration en a été faite.

MODE D'ÉLIMINATION.

Les alcaloïdes du quinquina et leurs combinaisons salines, ne séjournent, comme on l'a vu, que peu de temps dans le sang, et ne font en quelque sorte que le traverser pour arriver dans les divers appareils de l'économie. Mais une fois introduites dans les tissus, ces substances ne s'y combinent pas, elles n'y séjournent même pas indéfiniment;

au contraire, subissant la loi commune à toutes les substances inassimilables, elles sont de véritables corps étrangers qui doivent être éliminés ; la force de la vie les repousse du centre vers la circonférence, elle s'en débarrasse par les voies que prennent ordinairement les matières qui doivent être rejetées au dehors.

Cette élimination, dont on doit la théorie si féconde en applications aux travaux d'Orfila, comprend plusieurs questions dont la solution est du plus haut intérêt, soit pour la pathologie en général, soit pour ce qui a trait au quinquina en particulier.

Pour l'étudier avec fruit, il faut : 1° chercher quelles sont les voies par lesquelles les alcaloïdes du quinquina sont éliminés ; 2° connaître le mode suivant lequel se fait cette élimination ; 3° déterminer au bout de combien de temps ce travail est complet, c'est-à-dire à quelle époque l'élimination est terminée.

VOIES D'ÉLIMINATION.

Il est établi par les recherches de Wœhler, de Kramer, d'Orfila, de M. Chatin et de M. C. Bernard, que les substances qui doivent être expulsées de l'économie le sont par deux ordres de voies : les unes, que j'appellerai générales, qui sont les urines, les sueurs, la transpiration cutanée, l'exhalation pulmonaire, et les sécrétions opérées à la surface de la muqueuse des intestins ; les autres, qui sont particulières à certaines substances, telles que la salive pour le mercure, l'iode, etc.

Ce qui a déjà été dit dans le chapitre précédent donne d'avance une idée assez nette des voies que les alcaloïdes du quinquina suivent dans leur élimination.

Ainsi, tout prouve qu'ils ne s'en vont point par des voies qui leur soient particulières : on ne les trouve qu'à grand'-peine et par milligrammes, dans les larmes, dans la salive,

dans le mucus sécrété par les bronches, dans le lait, dans la sérosité qui baigne les membranes séreuses, et dans celle qui imbibe le tissu cellulaire, d'où l'on est fondé à pense que ces alcaloïdes se trouvent dans ces liquides, comme dans les divers tissus de l'économie, mais non point à titre de moyen d'élimination.

On n'en a point encore trouvé dans la bile, ce qui indique que ce liquide n'en contient que fort peu.

Il est à la vérité presque impossible de distinguer dans le tube digestif les parties d'alcaloïdes qui seraient venues par les sécrétions opérées à la surface de ce tube, de celles qui, ayant échappé à l'absorption, se trouvent naturellement devoir le traverser; mais on sait, d'après les recherches d'Orfila, qu'il est très rare de retrouver dans ces sécrétions, les toxiques ingérés; et j'ai constaté, ainsi qu'on le verra plus loin, que les purgatifs qui augmentent considérablement la somme de ces sécrétions, ne diminuent pas sensiblement la quantité d'alcaloïdes éliminés par les urines. Tout porte donc à faire présumer que les alcaloïdes du quinquina ne sortent point par cette voie.

Enfin, ces substances n'étant nullement volatiles, elles ne peuvent être éliminées ni par l'exhalation pulmonaire, ni par la transpiration insensible.

Il ne reste plus que deux voies d'élimination : les sueurs et les urines.

Passe-t-il beaucoup d'alcaloïdes par les sueurs? C'est à l'expérience à répondre.

Le moyen le plus simple de résoudre la question serait d'analyser les sueurs des malades qui prennent du sulfate de quinine. Au premier abord, l'expérience paraît décisive; rien n'est plus facile, en effet, que de soumettre à l'analyse les linges imprégnés de la sueur des rhumatisants; mais comme il serait impossible, dans les hôpitaux, d'avoir la certitude que la très petite quantité d'alcaloïde qu'on pourrait trouver, ne viendrait pas, soit des linges ayant déjà servi à des malades qui auraient été mis à l'usage des sels

de quinine, soit des potions prises par le malade lui-même, soit des urines qu'il aurait laissé échapper, on ne pourrait rien conclure de cette recherche, qui ne laisserait pas que d'être laborieuse.

Mais on a vu que si l'on ne pouvait pas faire d'expériences directes, il était du moins possible d'arriver presque aussi sûrement au résultat désiré, par des moyens indirects. Or, ces moyens ont constaté que les sueurs ne sont pas la voie par laquelle l'économie expulse habituellement les alcaloïdes du quinquina.

Il n'en est pas de même pour les urines, dans lesquelles l'analyse retrouve les alcaloïdes en quantité tellement considérable, qu'il est naturel d'en conclure que l'élimination se fait à peu près complétement par ce liquide excrémentitiel : c'est donc dans les urines qu'il faut étudier tous les phénomènes de cette élimination (1).

MARCHE DE L'ÉLIMINATION.

Examinée au point de vue de la pathologie et de la thérapeutique, l'élimination des alcaloïdes du quinquina doit

(1) Comme il eût été impossible de faire directement l'analyse chimique des urines qu'il était nécessaire d'examiner pour faire cette recherche, il fallait trouver un moyen d'apprécier la quantité d'alcaloïde existant dans une urine donnée, qui fût à la portée du médecin clinicien.

Voici celui auquel je me suis arrêté : il consiste à comparer le précipité dont on a déterminé la formation dans l'urine qu'on veut étudier, à celui qu'on fait naître dans un liquide dans lequel on a préalablement dissous une quantité déterminée d'un sel de l'un des alcaloïdes du quinquina.

Quand donc je veux connaître la richesse en alcaloïdes d'une urine quelconque, je la mets dans un tube gradué, puis j'y ajoute une petite quantité d'acide sulfurique étendu d'eau, afin que d'une part l'iodure ioduré de potassium puisse mieux se combiner à l'alcaloïde, et que d'une autre part la réaction alcaline, si fréquente dans les urines, étant détruite, celles-ci soient toujours à l'état acide; enfin, je verse dans cette urine acide une quantité égale de l'iodure ioduré de potassium en solution, dont j'ai donné la formule.

Il s'agit ensuite de comparer le résultat de ce mélange à celui qui pro-

être étudiée sous des rapports bien plus étendus que ne l'ont été ceux sous lesquels les toxicologistes l'ont étudiée jusqu'à présent. MM. Orfila oncle et neveu, Millon, Chatin, se sont, en effet, bornés à la constater et à rechercher l'époque à laquelle elle était terminée; c'était tout ce qui les intéressait. Mais ici je dois aller plus loin : il me faut déterminer le moment où l'élimination commence à se faire, la manière suivant laquelle elle se fait, et enfin les rapports qui existent entre les quantités ingérées et les quantités éliminées.

On obtient à l'aide de l'expérimentation les résultats suivants :

1° Les alcaloïdes du quinquina ne sont point éliminés

vient de l'union de l'iodure de potassium avec une solution d'une quantité déterminée du sel de l'un des alcaloïdes du quinquina. Pour arriver à faire cette comparaison de la manière la plus exacte possible, j'ai suivi deux procédés différents, l'un pouvant servir de contrôle à l'autre.

Si l'on emploie le premier procédé, il faut avoir une série de solutions de bisulfate de quinine (si c'est la quinine qu'on désire chercher) allant de 1 à 12 centigrammes de ce sel par 500 grammes d'eau; on mêle, au moment de l'expérience, avec partie égale d'urine ne contenant pas de quinine, celle de ces solutions qui doit servir de terme de comparaison; de cette manière, on a une urine légèrement étendue d'eau, pouvant contenir à volonté de 1 à 10 centigrammes de bisulfate par litre.

Il peut alors se présenter trois circonstances différentes. Si l'urine dans laquelle on veut chercher la quantité de sulfate de quinine contenue, ne donne pas de précipité par l'addition de l'iodure ioduré de potassium, avant d'en conclure qu'elle ne contient pas de quinine, il faut s'assurer s'il ne s'en trouverait pas une quantité inférieure à 4 centigrammes par litre, laquelle est insuffisante à donner un précipité; pour cela, on la mêle avec partie égale d'une urine contenant 1, 2 ou 3 centigrammes de sulfate de quinine par litre, et le chiffre qui provoque le précipité naissant, indique la quantité de sulfate qui s'y trouvait primitivement. En s'y prenant de cette manière, on peut rendre sensible la présence de 2 centigrammes de sulfate de quinine par litre d'urine.

Si l'urine donne de suite un précipité, il suffit de le comparer à celui que l'addition de l'iodure de potassium fait naître dans l'une des liqueurs urineuses indiquées plus haut, et le chiffre du sel contenu dans cette liqueur donne celui de la quantité cherchée de sulfate. La comparaison est

aussi rapidement que le sont certaines substances, telles que l'iodure de potassium, les cyanures de fer et de mercure, etc., qu'on retrouve dans les urines quelques moments après leur ingestion dans l'estomac, car à quelque dose qu'ils aient été pris, les alcaloïdes ne paraissent jamais dans les urines qu'au bout de quelque temps.

Chez une grande partie des malades qui ingèrent en une seule prise, une dose de 60 centigrammes à 1 gramme de sulfate de quinine en solution parfaite dans une petite quantité d'eau, on retrouve ce sel dans les urines au bout d'une demi-heure ; mais lorsque la dose est moins forte, il est peu commun d'en retrouver avant une heure ; enfin, lorsque ce sel est pris par fractions, on le trouve ordinaire-

assez facile pour qu'il ne puisse pas y avoir d'indécision en examinant deux solutions différant l'une de l'autre de 2 centigrammes de sel par litre ; par conséquent l'erreur possible a peu d'importance.

Si enfin l'urine donne un précipité assez opaque pour qu'il y ait à craindre de ne pas juger exactement son intensité, on ajoute de l'eau jusqu'à ce qu'il soit réduit à l'état de précipité naissant, et alors on multiplie le chiffre de la quantité de sulfate qui répond à ce degré naissant, par le nombre de volumes d'eau ajoutés à l'urine.

Si l'on veut employer le second procédé, il suffit, comme terme de comparaison, d'une seule liqueur urineuse contenant 5 centigrammes de bisulfate de quinine par litre, laquelle donne le précipité à l'état naissant. On ajoute à l'urine qu'on veut examiner le nombre de volumes d'eau nécessaire pour amener le précipité fourni par l'iodure de potassium à un état semblable à celui de la liqueur urineuse auquel on veut le comparer. La comparaison est tellement facile, qu'il n'y a pas à se tromper entre deux solutions différant l'une de l'autre d'un demi-centigramme de sulfate de quinine par litre.

Cette exactitude constitue l'utilité de ce second procédé dans les cas où l'on est obligé d'ajouter vingt ou trente volumes d'eau, pour arriver à avoir la similitude entre les deux précipités qu'on veut comparer.

L'un ou l'autre procédé donnant la quantité de sulfate par litre, il ne s'agit plus que de mesurer la quantité d'urines rendues, pour connaître exactement la totalité du sulfate de quinine éliminé.

La cinchonine, la quinidine, la cinchonidine, la quinicine et la cinchonicine se reconnaissent de la même manière et se comportent avec les urines comme la quinine.

ment au bout de deux heures après la première ingestion, très rarement plus tard.

On peut conclure de là que les alcaloïdes, qui sont des produits organiques, sont moins incompatibles avec notre économie que les substances inorganiques, telles que les métaux; qu'elles se rapprochent plus de notre organisation, et que, subissant en partie les lois de l'assimilation, elles peuvent entrer dans la composition de nos tissus. On a vu dans le chapitre précédent qu'on pouvait déduire la connaissance de la rapidité de l'absorption, de l'observation du moment où débutait l'élimination.

2° Une fois commencée, l'élimination continue à se faire avec une certaine régularité, et les urines entraînent durant la journée où s'est faite l'ingestion, un courant assez régulier d'alcaloïdes, comme on peut le voir par l'exemple suivant :

Un malade prend, de cinq à six heures du matin, en quatre fois, une solution de 20 centigrammes de sulfate de quinine dans 125 grammes d'eau sucrée.

Les urines de huit heures du matin contiennent au plus 1 centigramme de sulfate de quinine par litre.
Celles de midi en contiennent 5 centigrammes par litre.
Celles de quatre heures du soir, 10 centigrammes.
Celles de huit heures du soir, 10 centigrammes.

Mais, si le sulfate de quinine est pris d'un seul trait, l'ordre précédent est un peu changé; ainsi, avec une solution de 20 centigrammes prise en une fois à six heures du matin :

A six heures et demie	l'urine contient de		2 à 3	centigr. par litre.
A sept heures	—	—	8 à 10	—
A midi	—	—	8 à 10	—
A quatre heures du soir		—	5 à 6	—
A huit heures	—	—	3 à 4	—

De sorte qu'on peut supposer que, quand l'alcaloïde est graduellement introduit dans l'économie, il pénètre de la

même manière dans les tissus, n'y suscite pas de réaction vive, et se trouve être lentement expulsé, tandis qu'au contraire, s'il est introduit trop brusquement, il provoque une réaction vive qui le repousse vivement, et l'élimine, dès l'abord, en quantité considérable.

Donc, si l'on veut que les alcaloïdes restent dans l'économie, et n'en soient point expulsés trop rapidement, il faut les administrer graduellement et lentement. C'est là ce qui explique pourquoi, dans les cas où de très fortes quantités de sulfate de quinine ont été prises en une fois, il n'y a pas eu d'accidents mortels, tandis que ces accidents ont pu avoir lieu, quand ces quantités avaient été graduellement prises.

Les chiffres sus-indiqués n'ont de valeur que dans leur relation entre eux; car il est évident qu'ils doivent varier suivant que les urines seront plus ou moins abondantes, le chiffre de chaque quantité partielle devant être plus faible s'il y a eu beaucoup d'urines, plus fort s'il y en a eu peu. Aussi, pour comparer les effets de l'élimination des doses différentes, il ne suffirait pas de déterminer à des heures fixes, le chiffre d'alcaloïde contenu dans les urines.

3° La quantité d'alcaloïde éliminée est toujours proportionnelle à la quantité ingérée, ainsi que le constatent les faits suivants :

Le sulfate de quinine a été donné à des sujets pris de fièvre intermittente; il était administré aux mêmes heures, en solution dans 125 grammes d'eau. Quand il a été pris en cinq fois et en cinq heures :

A 20 centigr.	il en a été	éliminé	4	centigr.	en vingt-quatre heures.
A 30	—	—	9	—	— —
A 40	—	—	12	—	chez un, et 10 chez un autre.
A 50	—	—	14	—	
A 60	—	—	16	—	chez deux.
A 70	—	—	20	—	chez un, 28 chez un autre.
A 80	—	—	25	—	chez un, 30 chez un autre.
A 90	—	—	31	—	
A 1 gramme		—	42	—	chez un, 45 chez un autre.

Mais quand le sulfate a été pris en une fois, les chiffres changent, quoique la proportionnalité subsiste.

Ainsi, avec une dose de :

20 centigr. il en a été éliminé en vingt-quatre heures 2 centigr. chez un, 3 chez un second.
30 — il en a été éliminé 3 centigr. chez un, 4 chez un second.
40 — — — 4 — chez un, 6 chez un second.
50 — — — 6 — chez deux.
60 — — — 6 — chez un, 9 chez un autre.
1 gramme — — 50 —

Ces deux séries d'expériences me paraissent suffisantes pour prouver la proportionnalité entre les quantités ingérées et les quantités éliminées, fait qui à *priori* paraissait fort probable, mais qu'il était bon de constater par expérience.

Cette proportionnalité me semble devoir conduire à des conséquences très importantes; elle montre que l'élimination des alcaloïdes du quinquina se fait d'une manière constante et régulière, que c'est en quelque sorte une fonction qui s'exécute suivant des lois fixes et déterminées, très différentes de la variabilité et de l'irrégularité qu'on se serait attendu à trouver dans un acte de cette nature.

Je ne pousse pas plus loin, en ce moment, les conséquences de cette sorte de loi, que je me borne à signaler ici.

Il y a lieu de penser que la proportionnalité n'existe plus, quand les quantités d'alcaloïdes que prennent les malades sont trop faibles ou trop élevées.

J'arrive maintenant à la recherche des quantités totales qui sont éliminées.

Dans la majorité des cas, l'élimination entraîne une proportion d'alcaloïdes qui est à peu près toujours la même. Il n'y a de différence assez constante que suivant les époques auxquelles ces substances sont administrées.

Quand le sulfate de quinine est administré à des époques assez éloignées les unes des autres, pour que l'effet de la

dose précédente n'ait pas d'influence sensible sur celui de la dose suivante, la quantité de sel éliminée n'est souvent que du tiers de la quantité qui a été prise. Comme l'expérience fait connaître qu'ordinairement ce qui doit être éliminé après une dose de sulfate de quinine l'est à peu près complétement au bout de trois à quatre jours, j'ai étudié la manière suivant laquelle l'élimination se comporte quand le sulfate de quinine est pris tous les trois jours.

Ainsi, un certain nombre de malades atteints de fièvre intermittente, de rhumatismes aigus, de fièvre typhoïde, ont pris, tous les trois jours, le sulfate de quinine en potion durant une journée.

Chez une jeune fille atteinte de rhumatisme articulaire aigu, le sulfate de quinine administré de cette manière, à la dose de 1 à 2 grammes à chaque fois, a donné les résultats suivants :

Le 1er jour elle prit 1 gramme de sulfate de quinine, il y eut 11 centigr. de sulfate de quinine éliminés.

Le 2e	jour,	pas de sulfate de quinine,	il y eut	18	centigr. d'éliminés.
Le 3e	—	— —		3	—
Le 4e	—	2 gramm. de sulf. de quin.	—	50	—
Le 5e	—	pas de sulfate de quinine	—	8	—
Le 6e	—	— —	—	2	—
Le 7e	—	2gr.,50 de sulfate de quinine	—	64	—
Le 8e	—	pas de sulfate de quinine	—	23	—
Le 9e	—	— —	—	6	—
Le 10e	—	1gr.,25 de sulfate de quinine	—	12	—
Le 11e	—	pas de sulfate de quinine	—	8	—
Le 12e	—	— —	—	3	—
Le 13e	—	2 gramm. de sulf. de quin.	—	40	—
Le 14e	—	pas de sulfate de quinine	—	12	—
Le 15e	—	— —	—	8	—
Le 16e	—	1 gramme de sulf. de quin.	—	14	—
Le 17e	—	pas de sulfate de quinine	—	11	—
Le 18e	—	— —	—	3	—
Le 19e	—	1 gramme de sulf. de quin.	—	36	—
Le 20e	—	pas de sulfate de quinine	—	4	—
Le 21e	—	— —	—	2	—

En tout : 10gr.,75 d'ingérés, et 3gr.,33 d'éliminés.

Chez un second malade atteint de fièvre intermittente, auquel le sulfate de quinine a été donné tous les trois jours, il y eut 3 grammes de sulfate qui ont été pris et 1 gramme qui a été éliminé.

Chez un troisième atteint également de fièvre intermittente, qui a pris le sulfate de quinine de la même manière que le précédent, il y eut 4gr.,90 de sulfate qui furent pris et 1gr.,92 qui furent éliminés.

Réunissant les trois chiffres, on trouve qu'il y a eu chez ces malades 18gr.,65 de sulfate de quinine administrés, et 6gr.,25 éliminés, juste le tiers.

Mais quand le sulfate de quinine est administré tous les jours, la quantité qui est éliminée augmente, et elle peut être évaluée approximativement à la moitié de la quantité ingérée.

Ainsi : 1° chez un homme pris de fièvre intermittente tierce, le sulfate de quinine a été donné cinq jours de suite à la dose de 40 centigrammes par jour. La potion était constamment prise de quatre heures à huit heures du matin.

Le 1er jour, il y eut	8 centigr. de sulfate de quinine qui furent éliminés.				
Le 2e	—	9	—	—	—
Le 3e	—	21	—	—	—
Le 4e	—	23	—	—	—
Le 5e	—	19	—	—	—

A partir de ce jour, le malade a cessé de prendre le sulfate de quinine, mais les urines ont continué à en contenir.

Ainsi : le 1er jour il y eut encore	10 centigrammes d'éliminés.				
le 2e	—	—	6	—	—
le 3e	—	—	2	—	—
le 4e	—	—	0	—	—

En tout, 2 grammes de sulfate de quinine ingérés, et 98 centigrammes d'éliminés.

2° Chez un second fiévreux, le sulfate de quinine a été

donné de la même manière pendant onze jours de suite à la dose de 50 centigrammes par jour.

Le 1er jour	il y eut	2	centigrammes	d'éliminés.
Le 2e	—	8	—	—
Le 3e	—	11	—	—
Le 4e	—	17	—	—
Le 5e	—	20	—	—
Le 6e	—	43	—	—
Le 7e	—	40	—	—
Le 8e	—	38	—	—
Le 9e	—	33	—	—
Le 10e	—	27	—	—
Le 11e	—	33	—	—

Le malade a cessé de prendre le sulfate de quinine à partir de ce jour, mais néanmoins les urines ont encore entraîné du sulfate de quinine.

Ainsi : le 1er jour,	il y eut	18	centigrammes	d'éliminés.
le 2e	—	14	—	—
le 3e	—	4	—	—
le 4e	—	0	—	—

En tout 5gr.,50 ingérés, et 3gr.,8 éliminés.

3° Chez un troisième fiévreux atteint de cachexie, suite de fièvre intermittente, qui prit pendant neuf jours de suite une potion contenant un gramme de bisulfate de quinine :

Le 1er jour	il y eut	7	centigrammes	d'éliminés.
Le 2e	—	17	—	—
Le 3e	—	42	—	—
Le 4e	—	59	—	—
Le 5e	—	58	—	—
Le 6e	—	31	—	—
Le 7e	—	63	—	—
Le 8e	—	54	—	—
Le 9e	—	83	—	—

On cessa le sulfate de quinine, et il y eut les jours suivants :

Le 1er jour après la cessation		20	centigrammes	d'éliminés.
Le 2e	—	19	—	—
Le 3e	—	11	—	—
Le 4e	—	11	—	—
Le 5e	—	6	—	—
Le 6e	—	5	—	—
Le 7e	—	0	—	—

Total : 9 grammes ingérés et 4gr.,86 éliminés.

Chez un quatrième malade pris de rhumatisme articulaire aigu simple, le sulfate de quinine fut donné pendant quatre jours de suite à la dose de 2 grammes par jour.

Le 1er jour, il y eut		18	centigrammes	d'éliminés
Le 2e	—	40	—	—
Le 3e	—	98	—	—
Le 4e	—	112	—	—

On cessa le sulfate de quinine, et les jours suivants les urines donnèrent :

Le 1er jour,		90	centigrammes.
Le 2e	—	11	—
Le 3e	—	9	—
Le 4e	—	2	—
Le 5e	—	0	—

En tout 8 grammes ingérés et 3gr.,80 éliminés.

Chez un cinquième malade pris de rhumatisme aigu simple, qui ne prit que 4 grammes de sulfate de quinine en deux jours, il y eut 1gr,50 d'éliminé.

Chez un sixième malade atteint de rhumatisme comme le précédent, lequel prit quatre jours de suite 2 grammes de sulfate de quinine par jour, il y eut en tout 8 grammes d'ingérés et 3gr,71 d'éliminés.

Chez une septième, atteinte également de rhumatisme articulaire aigu, qui prit le sulfate de quinine trois jours de suite à la dose de 2 grammes par jour, il y eut en tout 6 grammes d'ingérés et 2gr,69 d'éliminés.

Chez un huitième malade pris de fièvre typhoïde grave, mais sans diarrhée trop abondante, le sulfate de quinine

fut donné quatre jours de suite à la dose de 2 grammes par jour.

Le 1er jour,	il y eut	9	centigrammes	d'éliminés.
Le 2e	—	90	—	—
Le 3e	—	88	—	—
Le 4e	—	124	—	—

On cessa l'emploi du sulfate, et les jours suivants les urines donnèrent :

Le 1er jour,		56	centigrammes.
Le 2e	—	12	—
Le 3e	—	7	—
Le 4e	—	3	—
Le 5e	—	0	—

En tout, 8 grammes ingérés, et 3gr.,69 éliminés.

Chez quatre autres malades, qui ne prirent chacun que 2 grammes de sulfate de quinine, le premier en élimina 98 centigrammes, le second 1 gramme 2 centigrammes, le troisième 96 centigrammes, et le quatrième 1 gramme 6 centigrammes.

En réunissant le chiffre des quantités administrées à tous ces malades, on trouve qu'il y en a eu chez eux 58 grammes 50 centigrammes de sulfate de quinine administrés, et 28 grammes 21 centigrammes éliminés : 79 centigrammes de moins que la moitié.

Je n'ai pas cru nécessaire de multiplier davantage ces observations, attendu que celles qu'on vient de voir sont tellement précises et tellement concordantes entre elles, qu'elles ne me paraissent laisser matière à aucun doute.

On peut donc regarder comme un fait général, que, quand les sels des alcaloïdes du quinquina pris à doses peu élevées, sont régulièrement administrés à des intervalles assez rapprochés, tous les trois ou quatre jours par exemple, l'élimination en expulse le tiers, et, enfin, que quand, pris à quelque dose que ce soit, ils sont administrés tous les jours, elle en expulse la moitié.

Si l'on rapproche ces faits de ceux dans lesquels j'ai

constaté qu'il existait une proportionnalité fort exacte entre les diverses doses auxquelles le sulfate de quinine avait été donné et les quantités qui avaient été éliminées, on sera forcé d'en conclure que l'élimination des alcaloïdes n'est pas un acte irrégulier et soumis à beaucoup de variations, mais qu'au contraire, c'est une véritable fonction qui se fait suivant des lois fixes et bien déterminées, un acte régulier, dont les effets peuvent être prévus à l'avance.

Cette fonction s'exécute avec tant de fixité et de régularité, que ses effets s'étendent même jusque sur l'époque à laquelle l'économie est complétement débarrassée de la substance qu'elle doit éliminer. Ainsi, Orfila avait constaté que l'arsenic est complétement éliminé en quinze jours, ni plus ni moins; M. Millon, que l'antimoine ne l'est qu'au bout de quatre mois; M. Orfila neveu, que l'argent, le plomb et le cuivre ne le sont qu'au bout de sept à huit mois. Autant de termes fixes qui prouvent avec quelle régularité l'élimination s'exerce.

Puisque cette fonction se fait d'une manière si nette et si régulière, il en résulte qu'on peut tirer parti de cette régularité pour étudier une autre fonction, je veux dire l'absorption, dont les lois sont si difficiles à saisir.

L'élimination des substances que l'économie expulse résulte de la combinaison de deux facteurs : l'un, qui est le pouvoir absorbant, est représenté par la quantité de médicament absorbé ; l'autre, qui est le pouvoir éliminateur, l'est par la quantité de substance éliminée à l'état normal.

Or, le pouvoir éliminateur varie très peu ; il est toujours, comme on l'a vu, dans un rapport en quelque sorte invariable avec la quantité de substances absorbée. J'ai, jusqu'à présent, inutilement cherché à reconnaître les circonstances qui peuvent le modifier, et je n'ai encore rien trouvé qui puisse troubler le rapport que je viens d'indiquer.

J'ai très attentivement étudié l'influence que les sueurs pourraient, comme voie de dépuration, avoir sur l'élimination, et, malgré tous mes efforts, je n'ai pu arriver qu'à

de simples probabilités, d'après lesquelles les sueurs ne serviraient que faiblement de moyen d'élimination.

Ne trouvant rien dans les sueurs, j'ai dû porter mon attention sur les quantités relatives des urines, et, après un examen attentif, j'ai constaté que ce dernier liquide, par son abondance ou par sa rareté, pouvait avoir quelque influence sur les quantités de substances éliminées pendant un ou deux jours, mais qu'il n'en avait absolument aucune sur la quantité totale rendue pendant tout le cours de l'élimination.

Enfin, j'ai recherché ce que pouvait donner l'appréciation des selles plus ou moins abondantes, et je n'ai rien vu jusqu'à présent qui constatât que les selles pussent servir à l'élimination des alcaloïdes absorbés.

Ainsi donc, la quantité totale de médicament éliminé ne varie point par le fait du pouvoir éliminateur; celui-ci peut agir plus ou moins rapidement suivant la tolérance ou l'intolérance que le malade a pour le médicament, mais la quantité totale éliminée reste toujours la même. C'est le facteur constant du problème.

Il résulte de là que quand la quantité du médicament éliminé éprouve des variations, comme cette quantité est toujours dans un rapport fixe avec la quantité qui est absorbée, les variations devront nécessairement dépendre de l'absorption, qui est le facteur variable. Par conséquent, ce sera dans l'élimination qu'il faudra rechercher les variations de l'absorption.

Puisque l'élimination n'entraîne que le tiers ou que la moitié des substances médicamenteuses ingérées, que devient la portion d'alcaloïdes qui n'est point éliminée? On peut faire à ce sujet les quatre hypothèses suivantes :

1° On peut supposer que la différence entre la quantité d'alcaloïde qui a été prise et celle qui a été éliminée représente la quantité qui n'a point été absorbée et qui s'en est allée par l'anus; mais, cette supposition tombe de suite, si l'on songe que 25 à 30 centigrammes de sulfate de quinine, suffisant pour couper un accès de fièvre, le tiers seul de

cette dose, c'est-à-dire 8 à 10 centigrammes auraient, selon la règle sus-indiquée, été seuls absorbés, et auraient eu le pouvoir de couper la fièvre, ce qui serait trop homœpathique pour être rationnel.

2° La seconde hypothèse consisterait à penser que les alcaloïdes restent dans les tissus, et n'en sortent que par fractions insensibles à l'iodure de potassium, c'est-à-dire de 1 centigramme par jour au plus. Il suivrait de là que chez un malade qui aurait pris 8 grammes de bisulfate de quinine et qui n'en aurait éliminé que 4 grammes, l'élimination insensible de 1 centigramme par jour, mettrait quatre cents jours à se faire complétement, ce qui est tout à fait improbable.

3° La troisième hypothèse consisterait à supposer que ces alcaloïdes restent indéfiniment dans les tissus auxquels ils se combinent, en se comportant comme MM. Millon et Orfila ont constaté que le faisaient les substances métalliques. L'expérience n'a jamais été faite directement ; il est même probable que, si on la tentait, elle donnerait des résultats complétement nuls, attendu la petite quantité d'alcaloïdes qu'on devrait trouver dans les tissus longtemps après l'ingestion de ces substances. Mais on sait que les produits organiques ne se conservent pas dans notre économie comme le font les substances inorganiques ; par conséquent, il n'y a pas de probabilités qu'ils restent intacts dans les organes.

4° La quatrième hypothèse consisterait à penser qu'une partie plus ou moins grande de l'alcaloïde ingéré est décomposée, non pas dans les voies digestives, puisqu'elle provoque dans l'organisme aussitôt qu'elle est absorbée, des troubles en rapport avec son ingestion, mais dans les secondes voies, où elle serait brûlée, comme le sont le sucre, l'amidon, la gomme, etc. Cette hypothèse tire quelque force de la différence dans les quantités éliminées, suivant que l'ingestion se fait à des époques éloignées ou rapprochées les unes des autres, la force assimilatrice ayant plus d'action

sur une substance qui ne vient que de loin en loin, qu'elle n'en aurait sur cette même substance arrivant en masses considérables.

C'est l'hypothèse qui me paraît la plus probable et celle que je suis le plus disposé à adopter, tout en admettant qu'il serait possible que l'élimination insensible s'y joignît pour une certaine part.

DURÉE DE L'ÉLIMINATION.

Il reste maintenant à rechercher à quelle époque l'élimination de ces alcaloïdes est complète.

Les faits qui viennent d'être exposés donnent la solution de cette question. En les examinant, on voit que l'élimination, faible le premier jour de l'administration des alcaloïdes, va graduellement et assez rapidement en augmentant pendant les jours suivants, puis arrive, au bout de quatre à cinq jours, à une sorte de maximum qui ne subsiste guère plus d'un ou deux jours, et, enfin, va en décroissant graduellement, quoique le médicament continue à être administré. On voit encore que l'élimination se continue après la cessation de l'emploi de ce médicament, pendant un laps de temps qui varie de trois à six jours, quelle que soit la dose de sulfate de quinine administrée et quel que soit le temps pendant lequel cette administration a été faite. Après ce temps, les réactifs n'indiquent plus rien, quoiqu'ils soient assez sensibles pour déceler la présence de 2 centigrammes d'alcaloïde par litre d'urine.

Cette variation de trois à six jours tient à la loi générale de l'élimination. Comme la quantité qui doit être éliminée est déterminée, si l'élimination ne s'est pas faite abondamment dans les premiers jours de l'administration des alcaloïdes, elle devra se continuer plus longtemps pour arriver au chiffre voulu. Ce sera le contraire, si l'élimination s'est faite abondamment dans les premiers temps, car alors elle

ne durera que deux ou trois jours après la cessation du médicament.

Il existe des sujets qui, réagissant vivement contre les alcaloïdes, qui les éliminent rapidement; chez eux, l'élimination cesse deux ou trois jours après la cessation du médicament. Il en est d'autres, au contraire, qui réagissent peu et éliminent lentement; chez eux, l'élimination dure cinq ou six jours après cette cessation. Quelques faits me portent à croire que ces dispositions de l'économie se lient assez directement aux divers degrés de tolérance pour les alcaloïdes; la tolérance serait en raison directe de la durée de l'élimination.

Le mode d'administration des alcaloïdes influe nécessairement aussi sur la durée de l'élimination. Lorsque ces substances sont données par masses, et en une seule fois, elles sont rapidement éliminées; lorsque, au contraire, on les administre à doses fractionnées, l'élimination en est plus lente.

Tout intéressants que soient ces faits sous le rapport de la physiologie et de la pathologie, ils ne font pas connaître la durée de l'action des sels des alcaloïdes du quinquina, connaissance qui est de la plus grande utilité pour le traitement des fièvres intermittentes, dans lesquelles il faut être certain que le quinquina agit encore sur l'économie, au moment où doit commencer l'accès de fièvre.

Heureusement on trouve des renseignements suffisants pour cet objet, dans la durée des phénomènes cérébraux, et surtout dans celle du bourdonnement d'oreilles en particulier, qui est, de tous ces phénomènes, celui qui est le plus apparent.

On reconnaît à l'aide de ces troubles :

1° Qu'après l'ingestion dans l'estomac, d'une quantité de 30 à 40 centigrammes de sulfate de quinine en une seule prise, les phénomènes cérébraux ne cessent qu'au bout de deux à trois heures;

2° Qu'après l'ingestion en une seule fois, de 1 gramme, ils durent de trois à cinq heures;

3° Qu'après l'ingestion en plusieurs fois, de quantités allant de 60 centigrammes à 1 gramme, prises par fractions en dix à douze heures, ils ne cessent qu'au bout de huit à dix heures de durée;

4° Qu'après l'ingestion de 1 à 2 grammes, continuée pendant plusieurs jours, ils durent de douze à quinze heures après la dernière prise;

5° Enfin, qu'après celle de 2 à 4 grammes, ils durent de vingt-quatre à trente-six heures.

Ces dernières notions ne sont destinées qu'à faire connaître la durée de l'effet sensible des sels de quinine et à mettre le médecin à même de déterminer une modification continue pendant un temps donné, tout en n'administrant que les quantités de médicament rigoureusement nécessaires. Elles apprennent aussi qu'au bout du temps indiqué, il ne peut plus se produire de nouveaux phénomènes cérébraux.

Ce serait cependant une erreur que de croire que tout effet doive cesser au bout de deux à quatre jours, car l'expérience montre qu'il en est dont la durée est plus longue : tels sont les vertiges, la céphalalgie, la surdité, l'affaiblissement de la vue, la méningite, etc., qui peuvent durer un temps bien plus long.

Il est deux de ces effets surtout, dont la durée n'est point non plus renfermée dans les limites qui viennent d'être posées : l'un est celui qui est relatif à l'action d'une dose de quinine sur les accès d'une fièvre intermittente qui suivent l'accès qui vient d'être coupé, et l'autre est celui qui est relatif à la durée de la force préservatrice d'une quantité déterminée de ces sels contre l'influence des miasmes paludéens. Je les étudierai lorsque je traiterai des fièvres intermittentes.

Il est clair qu'il n'est pas non plus question ici des phénomènes résultant de l'action excitante due au contact direct de ces substances sur la membrane muqueuse des voies digestives.

Quoique n'ayant pas fait sur les urines, après l'emploi de la cinchonine de la quinidine et des autres alcaloïdes du quinquina, des expériences semblables à celles que j'ai faites pour le sulfate de quinine, les nombreuses observations que j'ai recueillies constatent qu'ils se conduisent de la même manière que la quinine.

Il est évident que les autres substances qui entrent dans la composition des écorces du Pérou, telles que les rouges cinchoniques, la matière jaune, la gomme, l'amidon, etc., ne suivant pas l'ordre des faits qui viennent d'être étudiés, le médecin n'a aucun intérêt à savoir quelle serait leur manière de se comporter à cet égard; leur simple propriété tonique ou astringente étant tout ce dont la thérapeutique cherche à tirer parti.

ÉTUDE DES DIVERSES CIRCONSTANCES QUI PEUVENT MODIFIER L'ABSORPTION ET L'ACTION DES SELS DU QUINQUINA.

Diverses circonstances peuvent faire varier l'influence des préparations de quinquina sur l'économie. Les principales d'entre elles vont être étudiées sous le triple rapport : 1° de la rapidité et de la facilité de leur absorption; 2° de l'intensité des effets physiologiques produits; 3° du degré de résistance que l'économie oppose à l'action toxique de ces sels.

INFLUENCE DE L'AGE.

Je n'ai pas de faits qui constatent les doses auxquelles, chez les enfants, les urines commencent à contenir de la quinine, mais tout porte à faire penser qu'elles doivent être d'à peu près le tiers de celles qui produisent ce résultat chez les adultes.

Quant aux doses capables de produire des effets physiologiques, et au degré de résistance que cet âge oppose à

l'action toxique du sulfate de quinine, cela se peut déduire avec certitude des faits suivants.

Les expériences montrent que les jeunes animaux supportent de fortes doses de ce sel, et résistent à leur influence débilitante, beaucoup mieux que les animaux âgés. Ainsi, les seules expériences dans lesquelles l'animal ait résisté à l'injection de près de 2 grammes de sulfate de quinine dans la jugulaire (expérience 14e), ou bien ait supporté sans périr, l'ingestion de 3 grammes de ce sel dans l'estomac (121e expérience), ont eu lieu sur de jeunes animaux.

L'observation de ce qui se passe chez les malades donne des résultats semblables. MM. Guersant, Baudelocque et Blache, médecins de l'hôpital des Enfants, sont dans l'usage de traiter par le sulfate de quinine à haute dose tous les enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu qui se présentent dans cet établissement. Ils préfèrent ce mode de traitement à tout autre, comme étant le plus facile, et comme leur ayant toujours donné des résultats satisfaisants. Or, ils donnent le sulfate de quinine en solution fortement sucrée, à des doses qui varient de 60 centigrammes à 2 grammes par jour, pendant toute la durée de la maladie, laquelle, à la vérité, n'est ordinairement pas longue.

Il résulte de leurs observations que les enfants prennent facilement le sulfate de quinine; qu'on peut en porter les doses assez haut, puisque M. Baudelocque a été jusqu'à 2 grammes; qu'on ne remarque pas chez eux de vomissements, jamais de céphalalgie, jamais de délire, peu de bourdonnements d'oreilles, point de titubation, pas de coliques ni de diarrhée; qu'enfin, cette substance est parfaitement supportée par eux.

Cette concordance entre l'expérimentation et l'observation est un fait d'une haute importance, en ce qu'il permet d'appliquer le sulfate de quinine aux maladies des enfants avec plus d'assurance qu'on ne l'a fait jusqu'à présent, et de l'employer, comme l'a fait avec succès, même dans les maladies convulsives intermittentes, M. le docteur Mêlier.

Les sujets âgés, au contraire, sont facilement influencés par cette substance; ils sont très rapidement prostrés, éprouvent facilement du trouble dans l'intelligence et des phénomènes ataxiques; leur tube digestif est aisément dérangé, et leur vessie se frappe facilement d'inflammation.

Aussi ne convient-il point, en général, d'employer les sels du quinquina à haute dose, chez les vieillards.

INFLUENCE DU SEXE.

Les deux sexes ne sont pas, comme on le présume bien, également influencés par les préparations de quinquina. L'observation constate, en effet, ainsi qu'on va le voir, l'existence de différences très notables entre eux.

Elle démontre en premier lieu que l'absorption des sels de quinine ne se fait pas chez l'un et chez l'autre au même degré.

Ainsi, j'ai donné à un certain nombre de malades affectés de rhumatisme apyrétique, le bisulfate de quinine à des doses qui ont varié entre 15 et 35 centigrammes, à prendre en une seule fois, en laissant toujours quarante-huit heures d'intervalle entre deux prises, afin que l'effet de la première ne fût pas confondu avec celui de la suivante.

Avec le bisulfate de quinine mis en solution complète dans une potion simple de 100 grammes, prise d'un seul trait, j'ai trouvé sur les hommes auxquels je l'ai administré 38 fois :

Que l'urine, examinée régulièrement au bout de trois heures de la prise du médicament, avait donné par l'iodure de potassium dont j'ai indiqué la formule, et sans addition d'acide :

Avec 15 centigrammes de sulfate, un précipité. . .	2 fois sur 4.
Avec 20 centigrammes.	1 fois sur 4.
Avec 25 centigrammes.	14 fois sur 20.
Avec 30 centigrammes.	7 fois sur 10.

Tandis que chez les femmes auxquelles je l'ai administré 24 fois j'ai trouvé :

Avec 15 centigrammes de sulfate, un précipité. . .	2 fois sur 4.
Avec 20 centigrammes.	5 fois sur 9.
Avec 25 centigrammes.	6 fois sur 7.
Avec 30 centigrammes.	4 fois sur 4.

Pour étudier la question sous toutes ses faces, j'ai fait des recherches sur l'absorption de ce même sel administré sous forme solide.

Ainsi, avec le sulfate de quinine neutre, pris soit en poudre dans du pain azyme, soit en pilules, toujours en une seule prise, l'urine examinée au bout de trois heures, a donné chez les hommes, sur 29 fois :

Avec 25 centigrammes de sulfate, un précipité. . .	2 fois sur 11.
Avec 30 centigrammes.	2 fois sur 8.
Avec 35 centigrammes.	2 fois sur 10.

Chez les femmes, où il a été donné 15 fois, il y eut :

Avec 25 centigrammes de sulfate, un précipité. . .	4 fois sur 7.
Avec 30 centigrammes.	2 fois sur 6.
Avec 35 centigrammes.	2 fois sur 2.

Ce qui donne pour le sulfate de quinine en solution, la fraction de 24/38 ou 576/902, chez les hommes, et celle de 17/24 ou 646/902 chez les femmes.

Et pour le sulfate sous forme solide, les fractions 6/29 ou 90/435 chez les hommes, et 8/15 ou 232/435 chez les femmes.

Ainsi, de quelque manière que le sulfate de quinine soit administré, l'absorption s'en fait mieux chez les femmes que chez les hommes; seulement la différence est moins prononcée pour la forme liquide que pour la forme solide.

De telle sorte qu'on peut sensiblement représenter les rapports des degrés d'absorption par les chiffres 15/33 ou 285/627 pour les hommes, et 12/19 ou 396/627 pour les femmes; lesquels équivalent approximativement à 1/2 pour

les hommes et à 2/3 pour les femmes, ou 3/6es pour les premiers et 4/6es pour les secondes.

D'où l'on peut induire que l'absorption est plus forte d'un sixième au moins chez les femmes, et que, par conséquent, les doses de sulfate de quinine peuvent être d'un sixième moins fortes chez elles que chez les hommes.

1° L'action physiologique est également différente dans son intensité.

Chez les malades dont il vient d'être question, j'ai noté l'existence des effets physiologiques sur l'encéphale, tels que vertiges, céphalalgie, bourdonnements d'oreilles, etc., en même temps qu'on soumettait les urines aux réactifs.

Or, il est résulté de cette seconde série de recherches :

1° Sur les malades qui prirent le sulfate de quinine en solution :

Chez les hommes,

Avec 15 centigrammes de sulfate, il y eut des effets physiologiques très évidents.	0 fois sur 4.
Avec 20 centigrammes.	1 fois sur 4.
Avec 25 centigrammes.	4 fois sur 7.
Avec 30 centigrammes.	1 fois sur 2.

Chez les femmes,

Avec 15 centigrammes de sulfate, il y eut des effets physiologiques évidents.	2 fois sur 5.
Avec 20 centigrammes.	4 fois sur 10.
Avec 25 centigrammes.	8 fois sur 8.
Avec 30 centigrammes.	2 fois sur 2.

Ainsi, l'action du sel en solution est plus forte sur les femmes que sur les hommes.

Étudiant ce qui s'est passé dans l'action du sulfate de quinine neutre, pris en poudre ou en pilules, j'ai trouvé que chez les hommes :

Avec 25 centigrammes de sulfate, il y a eu des effets physiologiques évidents.	3 fois sur 8.
Avec 30 centigrammes.	0 fois sur 8.
Avec 35 centigrammes.	3 fois sur 9.

Et chez les femmes :

Avec 25 centigrammes de sulfate, les effets ont été de	2 fois sur 8.
Avec 30 centigrammes.	0 fois sur 6.
Et avec 35 centigrammes.	2 fois sur 2.

Ce qui donne pour le sulfate de quinine en solution les fractions 6/17 ou 150/425 pour les hommes, et 16/25 ou 272/425 pour les femmes; et pour ce sel sous forme solide 6/25 ou 96/400 chez l'homme et 4/16 ou 100/400 pour la femme.

La différence beaucoup moindre qui se voit entre les effets produits par le sulfate de quinine sous forme solide tient à ce que l'absorption s'en fait mal dans les deux sexes.

En définitive, en réunissant les résultats, on trouve que les rapports des degrés d'action du sulfate de quinine sur le système nerveux peuvent être représentés par les chiffres 12/42 pour les hommes et 20/42 pour les femmes; ou sensiblement 3/10es pour l'homme et 5/10es pour les femmes : différence 1/5e en plus chez les femmes.

On peut rationnellement étendre aux divers alcaloïdes du quinquina, les résultats fournis par le sulfate de quinine, et l'on peut en déduire que l'action du quinquina sur le système nerveux est d'un cinquième plus forte sur les femmes que sur les hommes. Que, par conséquent encore, toutes choses égales d'ailleurs, les doses peuvent être chez elles plus faibles d'un cinquième que chez les hommes.

Ces résultats sont déduits d'un nombre assez grand d'observations (142) pour mériter de la confiance; d'autant mieux que toutes les séries de recherches sont d'accord.

Le degré de résistance qu'offre chacun des sexes à l'action agressive des sels du quinquina, ne peut point être déterminé comme les actions qui précèdent, parce que les éléments n'en sont plus susceptibles d'être traduits en chiffres; mais néanmoins l'expérience constate que les phénomènes indiquant le trouble des fonctions de l'encéphale sont plus prononcés chez les femmes; je n'ai, en effet, observé le délire

que chez elles. Aussi doit-on porter les doses élevées à un chiffre moins fort chez elles que chez les hommes.

INFLUENCE DE LA STATURE ET DE LA FORCE.

Dans mes expériences, les animaux en bon état, ceux qui étaient de grande taille et qui avaient de la force, ont résisté à de fortes doses des sels de quinine; au contraire, les animaux affaiblis par la diète, ceux qui avaient déjà servi à d'autres expériences, ceux qui étaient chétifs ou de petite taille, ont péri avec des doses deux ou trois fois fois moindres que celles qui étaient nécessaires pour abattre des animaux en bon état.

Il en est de même pour les malades. Les sujets forts, en bon état de nutrition, les pléthoriques, ceux qui ont les formes athlétiques, supportent très bien l'influence des sels de quinquina.

Au contraire, les constitutions faibles, détériorées, soit par la fatigue, soit par la mauvaise nourriture, soit par les maladies, le tempérament nerveux, la susceptibilité extrême, sont des circonstances qui ne permettent pas de pousser loin les doses du sulfate de quinine.

Aussi on peut élever les doses lors de la réunion des premières conditions, ce qui a lieu surtout chez les hommes du peuple, chez les gens de la campagne ; par conséquent, on a toutes raisons d'employer la médication par les hautes doses chez eux ; avec les conditions opposées, au contraire, qui se rencontrent dans les hautes classes et chez les gens du monde, il faut ne s'en servir qu'avec discrétion, et avec beaucoup de prudence.

INFLUENCE DE LA SAIGNÉE.

Les évacuations sanguines constituent une médication trop importante pour ne pas devoir chercher à reconnaître

l'influence qu'elle exerce sur l'action des alcaloïdes du quinquina. Je vais donc étudier cette influence sous le double point de vue de son action sur l'absorption, et de son action sur l'économie en général.

Il a existé longtemps un dissentiment entre les praticiens relativement aux effets des évacuations sanguines considérées comme moyen de préparer l'économie à l'action du quinquina. En ce moment même, les médecins militaires, en Afrique, sont partagés sur cette question; les uns prétendent que les saignées sont d'excellents auxiliaires pour augmenter l'action du quinquina, les autres veulent au contraire, qu'elles la diminuent.

Il fallait des expériences plus directes pour décider la question, et je les ai trouvées dans les phénomènes de l'élimination des alcaloïdes du quinquina. Elles consistent à rechercher si la moyenne de la quantité de ces alcaloïdes qui est éliminée chez les malades saignés et mis en même temps à l'usage des sels de ces alcaloïdes, est supérieure ou inférieure à la moyenne normale.

Voici les faits que j'ai pu recueillir.

1° Chez une jeune fille de vingt ans, atteinte d'un rhumatisme polyarticulaire aigu, d'intensité moyenne et sans complication, on a fait en deux jours deux saignées de trois palettes chaque, lesquelles ont donné un sang avec couenne. Le troisième jour, elle a commencé à prendre le sulfate de quinine, qui a été continué pendant cinq jours de suite à la dose de 15 décigrammes par jour.

Le 1er jour,	il y eut	38	centigrammes de	sulfate de	quinine éliminés.
Le 2e	—	90	—	—	—
Le 3e	—	135	—	—	—
Le 4e	—	100	—	—	—
Le 5e	—	90	—	—	—

Le sulfate de quinine a été suspendu à partir de ce jour et les urines ont donné :

Le 1er jour,	20	centigrammes	d'éliminés.	
Le 2e	—	10	—	—

Le 3e jour,	4	centigrammes	d'éliminés.
Le 4e	—	2	—	—
Le 5e	—	0	—	—

En tout 7gr.,50 d'ingérés, et 4gr.,89 d'éliminés.

L'élimination a donc emporté chez elle les deux tiers du sulfate de quinine ingéré, tandis qu'elle n'en emporte ordinairement que la moitié.

Comme la malade n'a été, à part les saignées, sous l'empire d'aucune circonstance particulière, et comme elle était dans un état analogue à celui des autres rhumatismes, il en résulte que le pouvoir éliminateur n'ayant pas varié, la différence doit porter sur le pouvoir absorbant dont l'effet a été augmenté.

Chez un second malade, homme adulte, atteint d'un rhumatisme polyarticulaire aigu d'intensité moyenne avec ancienne endocardite, on a fait, pendant les trois premiers jours du traitement, trois saignées de trois palettes chaque, en même temps qu'on donnait le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme par jour pendant huit jours.

Le 1er jour,	sulf. de quin.	1	gram.	. . . .	12	cent. éliminés.
Le 2e	—	—	1	— Saignée de 3 pal.	64	—
Le 3e	—	—	1	— Saignée de 3 pal.	72	—
Le 4e	—	—	1	— Saignée de 3 pal.	81	—
Le 5e	—	—	1	—	140	—
Le 6e	—	—	1	—	121	—
Le 7e	—	—	1	—	92	—
Le 8e	—	—	1	—	74	—

On cesse le sulfate de quinine et les urines contiennent :

Le 1er jour,	38	centigrammes.	
Le 2e	—	15	—
Le 3e	—	5	—
Le 4e	—	3	—

En tout, 8 grammes de sulfate de quinine ingérés, et 7gr,17 éliminés.

Ici, presque tout ce qui a été administré a été éliminé, puisqu'il n'y a que 83 centigrammes de différence.

Chez une troisième malade, prise également d'un rhumatisme articulaire aigu, avec endocardite, on a fait trois saignées en deux jours, et l'on a donné 2 grammes de sulfate de quinine par jour pendant quatre jours.

La quantité de sulfate de quinine administrée a été de 8 grammes, et la quantité qui a été éliminée a été de $4^{gr.}$,12, un peu plus que la moitié.

Ce sont les seuls faits que j'aie pu recueillir jusqu'à présent : les deux premiers sont très concluants, le troisième l'est moins ; mais j'incline à croire que, malgré toutes les recommandations que j'ai pu faire, tout le sulfate de quinine prescrit n'a pas été pris, ou que toutes les urines n'ont pas été recueillies. Malgré cette erreur possible, il y a eu chez les trois malades $23^{gr.}$,50 de sulfate de quinine administrés et $16^{gr.}$,18 éliminés au lieu de $11^{gr.}$,75. Aussi je ne doute pas que chez ces trois malades l'absorption du sulfate de quinine n'ait été beaucoup plus active que chez les autres.

Ce fait est en harmonie avec tout ce que M. Magendie et les autres expérimentateurs ont constaté relativement à l'influence des évacuations sanguines sur les absorptions. Je crois donc qu'on peut regarder comme un fait évident, que les évacuations sanguines favorisent l'absorption du sulfate de quinine.

Il faut maintenant passer à l'examen de l'influence de ces évacuations sur les effets du quinquina dans l'économie.

Des auteurs ont eu la pensée qu'on pourrait démontrer d'une manière positive le mode d'action du quinquina à hautes doses, par l'influence qu'auraient les saignées d'une part, et les toniques de l'autre part, sur les effets de cette substance. J'ai dû, pour cette raison, étudier l'un et l'autre de ces agents avec d'autant plus de soin que les divers expérimentateurs qui ont abordé la question l'ont résolue en sens contraire.

Ainsi, le professeur Giacomini, ayant le premier cru pouvoir déduire de ses expériences et de son observation, que

les saignées augmentaient les effets toxiques du sulfate de quinine, tandis que les toniques les diminuaient, M. Desiderio, de Vénise, qui vint après lui, prétendit aussi, d'après les expériences sur les animaux, qu'au contraire les saignées diminuaient les accidents et avaient même arrêté des empoisonnements par ce sel, tandis que les substances excitantes les avaient aggravés.

A leur tour, MM. Sandri de Brescia, Balardini, Ludi, Bergnoni et Pedironi (1), toujours d'après les expérienees, revinrent à l'opinion de Giacomini, en soutenant que l'usage de la digitale, de l'eau de laurier-cerise, et celui des saignées, augmentaient les effets du sulfate de quinine, tandis que l'alcool et les toniques les diminuaient. On connaît les expériences de Giacomini, et on les a jugées; mais celles des autres expérimentateurs n'étant qu'indiquées, il serait impossible de déterminer la valeur de leurs assertions, si les expériences et les observations que j'ai faites à ce sujet, ne venaient en quelque sorte y porter la lumière.

Ce point de doctrine mérite bien l'intérêt qu'on y a porté, car il touche à de graves questions. En effet, de sa solution peut se tirer la connaissance du mode général d'action du sulfate de quinine à haute dose, ainsi que celle des moyens propres à augmenter la puissance de ce sel dans les fièvres intermittentes, et celle des remèdes capables de combattre le développement des accidents toxiques qu'il pourrait causer.

Pour mettre de l'ordre dans les faits, j'étudierai d'abord l'effet des saignées avant l'introduction du sulfate de quinine dans l'économie animale, puis leur effet après cette introduction.

SAIGNÉES AVANT L'INTRODUCTION DU SULFATE DE QUININE.

On a vu plus haut que la dose de sulfate de quinine nécessaire pour tuer un chien à l'instant même était de 15 à

(1) *Gazette de Milan*, t. XLI, octobre 1846.

18 décigrammes en injection dans la veine jugulaire ; les choses ne se passent plus de même après les saignées.

Quatre-vingt-treizième Expérience.

Sur un chien de 11 kilogrammes, bien portant, au moment où l'on découvrait la jugulaire pour y faire une injection, il s'est produit une hémorrhagie veineuse, qui en peu d'instants, a donné deux verres de sang. Néanmoins l'hémodynamomètre marquait encore de 75 à 80 millimètres. J'ai alors injecté dans la veine, en une seule fois, une solution de 50 centigrammes de sulfate de quinine dans 60 grammes d'eau ; à peine l'injection était-elle terminée, que l'hémodynamomètre a rapidement marqué 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10 et 5 millimètres. A ce moment l'animal est tombé dans une sorte de syncope, faisant de loin en loin quelques profondes inspirations, puis il mourut au bout de quelques secondes.

Quatre-vingt-quatorzième Expérience.

Sur un fort chien de 25 kilogrammes, auquel on avait tiré, le premier jour de l'expérience, 200 grammes de sang en deux fois, et injecté en trois jours 21 décigrammes de sulfate de quinine dans la jugulaire, 12 décigrammes le premier jour, 50 centigrammes le second, et 40 centigrammes le troisième. Le chien avait à peine éprouvé de la titubation après les injections du second et du troisième jour.

Le quatrième jour, l'animal étant en bon état, bien vif, et mangeant bien, on fait une saignée de 200 grammes ; puis aussitôt on injecte dans la jugulaire une solution de 50 centigrammes de sulfate de quinine dans 64 grammes d'eau ; à peine la moitié de l'injection avait-elle pénétré, qu'il y eut un faible gémissement suivi d'une roideur tétanique de quelques secondes, puis un collapsus et la mort instantanée.

Ainsi, voilà deux cas, où dans l'un 50 centigrammes, et dans l'autre moins que 50 centigrammes, introduits immédiatement après une saignée, amènent la mort, comme le font, dans les cas ordinaires, 15 à 18 décigrammes.

Dans la première expérience le fait n'est pas douteux, mais dans la seconde l'effet n'est plus aussi simple ; il a pu dépendre de l'affaiblissement dû au sulfate de quinine, en même temps que de la saignée. Quoi qu'il en soit, on peut toujours conclure de ce fait que non-seulement la saignée n'a point détruit l'effet du sulfate de quinine des jours précédents, mais encore qu'elle a dû entrer, pour sa part, dans la mort après une si faible dose de sulfate.

On a vu qu'avec 3 et 4 grammes de sulfate de quinine, introduits brusquement dans l'estomac, les animaux ne mouraient ordinairement qu'au bout de vingt-quatre heures au plus tôt.

Voici une expérience où la mort a eu lieu plus rapidement, quoique l'animal fût d'assez forte taille.

Quatre-vingt-quinzième Expérience.

Sur un chien en bon état, de 11 kilogrammes, il y eut, en découvrant la carotide, une hémorrhagie artérielle de deux verres de sang.

L'hémodynamomètre donna alors 30, 35 et 40 millimètres.

J'ai aussitôt injecté dans l'estomac, à travers une plaie de l'œsophage, une solution de 2 grammes de sulfate de quinine dans 120 grammes d'eau : il se produisit à l'instant une très forte titubation, les pupilles se dilatèrent, et l'animal se tint immobile; au bout de six heures, il était moribond. On lui fit une saignée de la jugulaire : le sang se prit en longs caillots le long de la veine, l'animal s'affaiblit de plus en plus et mourut au bout de quatre heures, dix heures après l'introduction de la substance toxique.

Dans trois autres expériences, les effets n'avaient pas été aussi prononcés; néanmoins les animaux saignés offraient une titubation et une prostration bien plus fortes qu'elles n'étaient sur les animaux qui, soumis à des doses semblables, n'avaient pas été saignés.

Ainsi, dans tous ces cas, la saignée a agi comme les autres débilitants, elle a rendu les animaux moins susceptibles de résister à l'action du sulfate de quinine.

SAIGNÉES APRÈS L'INTRODUCTION DU SULFATE DE QUININE.

Sur un animal, la phlébotomie a produit une amélioration évidente.

Quatre-vingt-seizième Expérience.

Sur un chien de 22 kilogrammes, en bon état, l'hémodynamomètre marquant de 72 à 62 millimètres.

J'ai injecté une fois, dans la jugulaire, une solution de 11 décigrammes de sulfate de quinine dans 64 grammes d'eau; l'hémodynamomètre ne marqua plus que 45 à 50 millimètres. L'animal était modérément titubant, il pouvait se tenir sur ses pattes sans tomber; on lui fi en deux fois, à quelques minutes d'intervalle, une saignée d'un grand verre de

sang, l'écoulement du liquide fut prompt, et l'hémodynamomètre ne marqua plus que de 35 à 40 millimètres.

Aussitôt la titubation diminua notablement, l'animal s'est assez bien remis, cependant il refusa de manger; au bout de trois jours l'hémodynamomètre était revenu à 65 ou 70 millimètres.

Dans l'expérience suivante l'amélioration a été beaucoup moins prononcée.

Quatre-vingt-dix-septième Expérience.

Sur un fort chien tout jeune, j'ai injecté dans la jugulaire une solution de 1 gramme de sulfate de quinine dans 250 grammes d'eau. Aussitôt l'injection, il a coulé par le bout supérieur de la veine jugulaire une assez forte quantité de sang.

Il ne s'est produit aucun effet; l'animal se trouvait après l'expérience comme auparavant.

Ici le sulfate avait été infiniment délayé, et l'animal était jeune; néanmoins, dans toute autre circonstance, il aurait présenté quelque chose; il est le seul qui n'ait rien éprouvé; de telle sorte qu'il est probable que dans ce cas la saignée a eu de l'influence. Voilà les seuls faits dans lesquels la saignée ait été utile.

Dans les trois expériences suivantes elle paraît avoir été sans influence, car les accidents ont continué à suivre une marche croissante.

Sur le chien de la 71e expérience, qui avait pris 3 grammes de sulfate de quinine, on fit dans la journée une assez forte saignée; le lendemain les accidents de prostration continuèrent et se terminèrent par la mort.

Sur le chien de la 72e expérience, qui avait pris 4 grammes de sulfate, il survint des accidents convulsifs; on fit trois petites saignées dans la première journée, la prostration et l'affaissement n'en survinrent pas moins, et l'animal périt le troisième jour.

Sur le chien de la 5e expérience, qui était dans les mêmes conditions, il y eut une assez forte hémorrhagie, la prostration survint et la mort eut lieu le deuxième jour.

Dans les trois expériences suivantes, les émissions de sang paraissent au contraire avoir eu des effets nuisibles.

Sur le chien de la 31[e] expérience, l'animal, affaibli par des expériences précédentes, avait pris au matin 2 grammes de sulfate de quinine; il en était résulté une série d'accès convulsifs, pendant une partie de la journée; dans la soirée on fit une forte saignée de l'artère crurale; à dater de ce moment, l'animal, qui jusque-là avait paru se remettre, s'est affaibli de nouveau, et est mort au bout de deux heures.

Sur le chien de la 66[e] expérience, l'animal était fort titubant et fort prostré durant les six heures qui suivirent l'expérience; on fit alors une saignée de la jugulaire, aussitôt la prostration augmenta et la mort eut lieu au bout de quatre heures.

Sur le chien de l'expérience n° 6, l'animal avait pris 3 grammes de sulfate de quinine, il était survenu des mouvements convulsifs et une grande prostration. On lui fit une forte saignée quatre heures après l'injection; son sang, soit artériel, soit veineux, se coagulait parfaitement bien, et néanmoins il mourut au bout d'une demi-heure.

Enfin, dans une dernière expérience, les effets nuisibles ont été on ne peut plus évidents.

Quatre-vingt-dix-huitième Expérience.

Sur un chien de 25 kilogrammes, en bon état, j'injectai en plusieurs fois et dans l'espace d'un quart d'heure, dans la veine jugulaire, une solution de 2 grammes 25 centigrammes de bisulfate de quinine dans 260 grammes d'eau.

A la fin des injections, il y avait une forte titubation sans agitation; l'animal se tenait immobile les pattes écartées; la vue était conservée et il y avait une anhélation très prononcée; de temps en temps il se manifestait un frissonnement de tout le corps, lequel était suivi de quelques efforts de vomissements.

Il y avait une demi-heure que ces accidents existaient sans augmenter, je fis une saignée de la jugulaire dont le sang coula rapidement du bout supérieur de la veine; l'hémorrhagie fut environ d'une palette et demie.

Aussitôt après la saignée, la titubation augmenta; l'animal, auparavant fort calme, s'agita et voulut s'enfuir, il tombait à chaque pas, faisait des efforts pour se relever et retombait ensuite; ces efforts furent bientôt suivis de mouvements convulsifs, d'abord avec roideur générale, puis avec des alternatives de flexion et d'extension, lesquels durèrent au plus deux à trois minutes; après quoi survinrent le collapsus, une respiration faible et très lente, et la mort eut lieu au bout de quelques instants.

A l'autopsie, on trouve tous les organes dans l'état normal, les pou-

mons dans une intégrité parfaite, et le sang ayant un goût amer très prononcé.

Ce chien avait été celui de tous qui avait supporté la dose la plus élevée de sulfate de quinine, probablement à cause de sa force. Chez lui, l'influence de la saignée fut tellement évidente qu'il est inutile d'insister sur ce point.

Ainsi on voit : 1° que rarement la saignée a été utile; 2° que quelquefois elle a été indifférente, et enfin, 3° qu'elle a plusieurs fois été nuisible.

Si des expériences on passe à l'observation sur les malades, on obtient des résultats concordant avec les faits précédents. J'ai eu l'occasion de faire deux fois précéder le sulfate de quinine par l'emploi de la saignée à raison d'une pneumonie chez un des sujets, et d'une disposition très pléthorique chez l'autre. Le sel de quinine fut pris, chaque fois, à 3 grammes par jour, immédiatement après une forte saignée; on observa beaucoup de prostration sur ces malades.

J'ai fait pratiquer six fois une ou plusieurs saignées pendant le cours de rhumatismes, en même temps que je donnais le sulfate de quinine, à raison de bronchites intenses ou de pneumonies qui coïncidaient avec l'affection rhumatismale, et, dans quatre de ces cas, où l'on n'avait fait qu'une saignée, il n'y eut aucune modification particulière qui fût appréciable, le sel ne parut point avoir d'action immédiate plus prononcée. Mais dans les deux cas où l'on fit de deux à quatre saignées, il y eut dans l'un de légers mouvements convulsifs et dans l'autre une prostration extrême.

Une seule fois j'ai vu employer la saignée pour modérer des phénomènes d'excitation occasionnés par le sulfate de quinine donné d'une manière inopportune. Ce fut chez ce malade sujet aux congestions vers l'encéphale dont il a été parlé plus haut; il n'avait pris qu'une petite quantité de sulfate de quinine lorsqu'il fut saisi d'un délire très agité avec congestion à la face et fièvre vive. Deux saignées faites coup sur coup arrêtèrent rapidement les accidents.

Il est donc très probable que, faite peu avant l'adminis-

tration du sulfate de quinine, la phlébotomie rend le système nerveux plus impressionnable par ce sel, et fait que son action stupéfiante est plus prononcée. Ce résultat s'accorde avec ce qu'on sait de l'influence de la saignée sur le système nerveux. On peut induire de là que sauf les contre-indications tirées du génie intermittent des fièvres, le moyen d'augmenter la puissance du quinquina dans les fièvres intermittentes graves et dans les intermittentes à courtes périodes, où il est si nécessaire d'agir promptement et énergiquement, serait de faire précéder l'administration du sulfate de quinine, d'une ou de plusieurs saignées, suivant l'état des sujets ou suivant la nature de la maladie. Ce serait d'ailleurs un moyen de n'avoir pas besoin de recourir à des doses aussi élevées que celles qu'on aurait été obligé d'employer sans cela, et, par conséquent, d'être moins exposé à augmenter l'irritation du tube digestif dans les cas si communs où des phlegmasies se combinent avec l'intermittence. L'expérience montre, en effet, que dans les fièvres intermittentes pernicieuses des climats chauds, les saignées sont d'un grand secours. On peut voir dans les recueils de nos médecins militaires, et dans celui de M. Maillot en particulier, quelles ressources on trouve en pareil cas dans les émissions sanguines. L'induction s'étend nécessairement au traitement du rhumatisme articulaire aigu; car il est naturel de penser qu'une ou deux saignées préliminaires faites chez les sujets pléthoriques augmenteraient la puissance sédative du quinquina, tout en agissant directement contre l'état phlegmasique du sang, l'un des éléments de cette maladie. L'observation confirme cette vue (1). Sur les huit sujets qui seuls ont été saignés, soit dans mon service, soit dans celui de M. Fouquier, il en est six qui ont guéri très rapidement.

Il est également évident que la phlébotomie, pratiquée pour remédier à des effets du sulfate de quinine, peut et

(1) Thèse de 1837, par M. Vinel, *obs.* 6 et 7.

doit avoir des résultats différents, suivant le moment où elle est faite, suivant la nature des accidents qui se sont produits, et enfin suivant la quantité de sulfate ingérée. Ainsi, sur des sujets pléthoriques ayant des phénomènes de réaction, tels que l'agitation, le délire, les convulsions, la fièvre, et durant la première période de l'intoxication, la saignée est utile et doit réussir. Mais, il faut le dire, ce sont les cas les plus rares, et le temps pendant lequel ils réclament ce moyen ne se prolonge pas au delà de quelques heures.

Au contraire, quand il est survenu de la prostration et de l'affaiblissement, quand le pouls est mou, quand la dose du sulfate de quinine ingéré a été considérable, quand enfin l'intoxication a déjà une certaine durée, la saignée, au lieu de soulager, augmente les accidents, ajoute à la faiblesse des mouvements du cœur, rend la circulation et la respiration encore plus lentes, et précipite la terminaison de la maladie.

Il n'y a donc pas de doute que si M. Desiderio, de Venise, a pu arrêter des accidents d'intoxication et avoir eu raison quelquefois, ce n'a été que dans la première période; mais que dans la grande majorité des cas, la vérité est du côté du professeur Giacomini.

Il résulte de là qu'en règle générale, il faut être réservé dans l'emploi de la saignée chez les malades traités par le sulfate de quinine à haute dose, mais que celle-ci peut cependant être utile comme moyen adjuvant.

INFLUENCE DES EXCITANTS.

J'ai tenté, par quelques recherches, à déterminer l'influence des excitants sur l'absorption du sulfate de quinine.

Ainsi, chez un homme pris de cachexie, suite de fièvre intermittente, auquel j'ai fait donner chaque jour 1 gramme de sulfate de quinine, combiné avec 15 grammes d'eau-de-vie pendant quatre jours de suite, il y eut en tout 14 grammes

de sulfate administrés, et 8gr.,55 qui furent éliminés : presque les deux tiers de la quantité ingérée.

Chez un second convalescent de fièvre tierce, très légèrement cachexié, qui prit tous les jours 1 gramme de sulfate de quinine avec 15 à 20 grammes d'alcool ou d'eau-de-vie pendant quinze jours de suite, il y eut 15 grammes de sulfate de quinine administrés, et 10gr.,55 d'éliminés : les deux tiers de la quantité ingérée.

Chez un troisième fiévreux cachexié, et qui, quelque temps auparavant, avait pris en neuf jours 9 grammes de sulfate de quinine, et en avait éliminé 4gr.,86, j'ai, au bout de quelque temps, fait reprendre le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme, mêlé avec 15 grammes d'alcool ou d'eau-de-vie, pendant sept jours de suite, il y eut 7 grammes de sulfate de quinine administrés, et 2gr.,92 d'éliminés : un peu moins de moitié de la quantité ingérée.

Réunissant les trois chiffres, on trouve 36 grammes d'administrés et 22gr.,2 d'éliminés, au lieu de 18, chiffre normal.

On peut donc conclure de ces faits que l'alcool et l'eau-de-vie favorisent l'absorption des sels de quinine.

Maintenant vient l'influence de l'effet de ces substances sur l'action générale des sels du quinquina.

Les expériences montrent, ainsi que je l'ai déjà dit, que l'injection de 2 grammes de sulfate de quinine dans la veine jugulaire produit toujours la mort pendant l'expérience elle-même, ou quelques instants après. Ainsi sur douze chiens en bon état, parmi lesquels sept seulement avaient eu 2 grammes, et cinq, de 1 gramme à 15 décigrammes, neuf moururent aussitôt l'injection, un mourut quelques instants après, un autre dans le cours de la journée, et le dernier au bout de quarante-huit heures ; pas un seul animal n'a résisté.

Voici maintenant le résultat d'injections semblables, auxquelles s'ajoute un élément nouveau, les alcooliques.

Quatre-vingt-dix-neuvième Expérience.

Sur un chien pesant 25 kilogrammes, vieux, mais fort, j'ai injecté dans la veine jugulaire, en une seule fois et en dix minutes au plus, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes de bon vin blanc et 50 centigrammes d'alcool.

Vers le milieu de l'expérience il y eut de l'agitation, et quand l'expérience fut terminée, il y avait une titubation très prononcée qui s'est graduellement dissipée, de telle sorte qu'au bout d'une heure il ne restait plus que de la pesanteur et de la lenteur des mouvements. Les jours suivants, l'animal était complétement rétabli, et il a servi plusieurs jours après, à d'autres expériences.

Centième Expérience.

Sur un chien vigoureux, âgé, de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre oscillant en moyenne de $81^{mm},75$ à $83^{mm},75$, j'ai injecté dans la jugulaire une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes de bon vin blanc et 60 centigrammes d'alcool rectifié. A peine la moitié du liquide avait-elle pénétré, que l'hémodynamomètre a donné :

50	à	45 millimètres.
45	à	40
40	à	35
35	à	30
30	à	25
30	à	35
35	à	40

Moyenne : $37^{mm},85$ à $38^{mm},57$

J'ai alors injecté le reste du liquide en deux fois, à quelques minutes d'intervalle, le tout en trois ou quatre minutes. Alors l'hémodynamomètre se maintint à $30^{mm},35$.

L'animal était assez éveillé, mais il semblait étonné, légèrement tremblotant, agité, restant couché et ne pouvant pas se tenir sur les pattes. Le pouls était à 160. Il est resté près d'un quart d'heure dans cet état, puis il s'est relevé peu à peu, et au bout de quelques instants il s'est échappé, courant fort vite, mais ayant cependant la démarche mal assurée. Le lendemain il était à l'état normal, et l'hémodynamomètre donnait :

65 à 70 millimètres.
70 à 75 —
75 à 80 millimètres.

Il a servi quelques jours après à d'autres expériences.

Cent unième Expérience.

Sur un chien vigoureux de 17 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de

70 à 75 millimètres,	75 à 80 millimètres,

j'ai injecté dans la jugulaire une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes de forte eau-de-vie de cabaret.

Après la pénétration de la première moitié de la solution, il y eut un peu d'agitation, quelques cris, et l'hémodynamomètre a donné de

40 à 45 millimètres.	50 à 55 millimètres.
60 à 65 —	65 à 70 —

A ce moment, des artérioles et des veinules ont donné une hémorrhagie d'un verre de sang.

Au bout de quelques minutes, on a fait pénétrer le reste de l'injection ; l'hémodynamomètre a rapidement baissé, et n'a plus indiqué que des pressions de 15 à 20 millimètres.

Affaissement extrême sans agitation et sans le moindre mouvement ; le cœur cependant battait bien.

Peu à peu l'animal a exécuté quelques mouvements, s'est ensuite redressé, mais en tremblotant, puis il a voulu marcher, mais il y avait une extrême titubation.

Le soir, la titubation était dissipée, il ne restait plus que de la faiblesse. Les jours suivants, l'animal était parfaitement rétabli.

Cent deuxième Expérience.

Sur un chien caniche vigoureux, de 15 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de

70 à 90 millimètres,	65 à 90 millimètres,
65 à 100 —	

j'ai injecté rapidement dans la jugulaire une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes de vin blanc et 70 centigrammes d'alcool rectifié.

A peine la moitié de l'injection avait-elle pénétré, que l'hémodynamomètre donnait de

50 à 40 millimètres.	40 à 45 millimètres.

Après la pénétration du reste du liquide, un peu d'agitation, l'hémodynamomètre marquant de

55 à 50 millimètres.	40 à 35 millimètres.
40 à 45 —	40 à 35 —

Le pouls est à 120, très faible.

L'animal tombe aussitôt dans le collapsus le plus complet, et reste couché à plat sans aucun mouvement, n'offrant qu'un peu d'agitation du flanc lors des inspirations. Au bout de dix minutes, il commence à se réveiller, et à exécuter avec les pattes les mouvements des chiens qui tournent la roue des cloutiers ; il reste ainsi agité et se mouvant en quelque sorte automatiquement. Puis il s'est calmé et a cessé de se mouvoir. Il est mort au bout de vingt-quatre heures, dans un état de faiblesse extrême, mais sans dilatation des pupilles.

On a trouvé à l'autopsie, de l'injection des grosses veines de la pie-mère, quelques ecchymoses superficielles du poumon sur lequel le cadavre était couché, du sang en caillots noirs dans le cœur.

Cent troisième Expérience.

Sur un fort chien, de 23 kilogrammes, l'hémodynamomètre donnant de

75 à 85 millimètres, | 75 à 80 millimètres,

j'ai injecté, dans la veine jugulaire, une solution de 2 grammes de bisulfate de quinine dans 100 grammes de vin aromatique des hôpitaux, tiède; la liqueur était trouble et laissait un dépôt, qu'on injecta en même temps que le reste du liquide.

L'hémodynamomètre baissa graduellement de 45 à 50 millimètres ; il y eut une titubation extrême, telle que l'animal se culbutait en marchant, puis un peu d'agitation qui se calma bientôt, et il se tint tranquille les pattes très écartées pour élargir la base de sustentation.

La titubation se dissipa graduellement, et, dans la soirée, tout trouble avait cessé. Les jours suivants, l'animal s'est parfaitement rétabli.

Cette expérience est moins concluante que les premières, puisqu'une partie de la liqueur avait formé un dépôt insoluble, mais à la vérité peu considérable. Toujours est-il que, malgré une titubation très forte, l'animal a résisté.

Enfin, dans une dernière expérience, l'animal a succombé.

Cent quatrième Expérience.

Sur un chien jeune, bien portant, de 17 kilogrammes, l'hémodynamomètre marquant de

75 à 85 millimètres, | 70 à 85 millimètres,

j'ai injecté dans la jugulaire une solution de 2 grammes de sulfate de quinine dans 80 grammes de bonne eau-de-vie.

A peine la moitié de l'injection avait-elle pénétré, que la colonne de

mercure de l'hémodynamomètre a successivement marqué 40, 30, 20 et 10 millimètres ; l'animal jeta quelques faibles cris, puis tomba mort aussitôt.

On voit donc, en résumé, que sur six chiens qui se trouvaient exactement dans les mêmes conditions générales que ceux auxquels on n'avait injecté que du sulfate de quinine, trois ont résisté complétement ; le quatrième avait résisté comme les précédents, mais il avait reçu en injection un sel dont une partie avait été rendue moins soluble, par conséquent moins active ; le cinquième ne succomba que vingt-quatre heures après l'expérience, et enfin le sixième fut le seul qui périt dans l'expérience elle-même. Ce qui donne une proportion de moitié des animaux ayant résisté, et d'un sixième de morts pendant l'expérience, à opposer à la proportion des autres expériences dans lesquelles il y avait trois quarts des animaux morts pendant l'expérience, et le dernier quart mort de quelques instants à quarante-huit heures après elle : opposition trop tranchée pour que la conclusion ne s'en tire pas d'elle-même.

J'ai voulu chercher si le mélange des alcooliques au sulfate de quinine n'aurait pas quelque influence sur la manière dont ce sel agit sur les contractions du cœur après la mort.

Cent cinquième Expérience.

Sur un fort chien qui venait de succomber à une expérience, on a rapidement découvert le cœur, et l'on a fait par l'aorte une injection de 2 grammes de bisulfate de quinine dissous dans 100 grammes de vin blanc chaud.

On a vu jusqu'à présent, que les injections des solutions aqueuses de sulfate de quinine ralentissaient ou arrêtaient les battements du cœur ; dans ce cas, le contraire s'est manifesté, l'injection a bien pénétré, quoiqu'on n'ait pu la voir parcourir les artères coronaires ; à l'instant même, les battements du cœur droit sont devenus très forts et très fréquents, leur rapidité était bien plus grande qu'avant l'injection.

Cette expérience donne par conséquent des résultats qui

s'accordent avec ceux des expériences précédentes, pour établir que les alcooliques agissent sur le système nerveux du cœur en sens inverse du sulfate de quinine.

L'observation sur l'homme démontre également l'utilité des excitants dans tous les cas d'intoxication où la prostration est dominante. On l'a vue dans le cas si remarquable d'intoxication quinique avec état syncopal rapporté par Giacomini, et dans trois autres cas analogues, cités par cet auteur, dans lesquels les malades n'ont été retirés de l'état syncopal que par les excitants. M. Delens, dans son article Quinquina du *Dictionnaire des drogues*, déclare que, selon lui, le meilleur moyen de remédier aux accidents provoqués par le sulfate de quinine pris en excès, est de donner du vin et des aliments. J'ai plusieurs fois constaté le fait, et je l'ai déjà signalé dans un autre travail.

Ainsi se trouvent confirmées, sous ce rapport, les assertions du médecin italien ; seulement ces divers faits ne permettent peut-être pas de pousser l'induction aussi loin qu'il l'a fait, en admettant que cette influence des excitants était une preuve de l'action hyposthénisante générale du sulfate de quinine. Les faits ne me semblent strictement prouver qu'une action hyposthénisante sur le système nerveux en général, et sur celui du cœur en particulier.

Désireux de savoir si les excitants auraient la propriété d'arrêter les effets sédatifs des sels de quinine, après qu'ils se seraient développés, j'ai injecté dans la jugulaire de deux chiens (104e et 105e expériences) une solution de 1 gramme de bisulfate de quinine dans 60 grammes d'eau ; il en est résulté une diminution notable de la pression du sang dans les artères, puis au bout de quelques minutes et pendant que la colonne de l'hémodynamomètre marchait vers le zéro, j'ai injecté chez l'un 80 grammes, et chez l'autre 100 grammes d'eau-de-vie chaude ; la mort est survenue chez tous les deux, aussi rapidement et de la même manière qu'avec le sulfate de quinine seul.

INFLUENCE DU CAFÉ.

Il était rationnel de supposer que le café pourrait agir d'une manière appréciable sur les accidents toxiques occasionnés par le sulfate de quinine ; et, en effet, Giacomini dit s'être bien trouvé des infusions de cette graine dans des syncopes quiniques observées par lui.

J'ai voulu tenter avec le café une série d'expériences semblables à celles que j'avais entreprises avec les alcooliques ; mais j'ai été arrêté de suite par une difficulté que je n'ai pu vaincre et qui aurait ôté toute valeur aux résultats. Le café détermine un trouble très prononcé dans la solution de sulfate de quinine, de telle sorte qu'une portion de ce sel passe à l'état de tannate insoluble, devient inerte et ne permet plus d'apprécier la quantité restante de matière active.

Il n'y avait plus qu'à tenter de déterminer l'influence du café en injection sur l'économie et de voir si les effets qu'il produirait seraient dans un sens convenable.

Cent sixième Expérience.

Sur un chien qui avait servi la veille à une autre expérience qui l'avait un peu fatigué, mais qui néanmoins était en bon état, l'hémodynamomètre marquant de

80 à 105 millimètres.	70 à 105 millimètres.
90 à 100 —	80 à 100 —

Pression moyenne, 80 à 107 millimètres.

Le pouls étant à 100.

J'ai injecté dans la veine jugulaire la moitié d'une bonne infusion bien chaude de 64 grammes de café torréfié dans 250 grammes d'eau.

Aussitôt l'hémodynamomètre a successivement marqué de

30 à 40 millimètres.	120 à 125 millimètres.
20 à 50 —	135 à 140 —
65 à 70 —	60 à 150 —
75 à 80 —	70 à 140 —
90 à 95 —	90 à 120 —
100 à 110 —	

La respiration était calme, le pouls à 80, avec des intermittences. Au bout de quatre minutes, j'injecte un tiers du reste de la solution, et alors on a

20 à 30 millimètres.	70 à 80 millimètres.
40 à 50 —	90 à 100 —
60 à 65 —	

Respiration à 48, pouls à 100.

Au bout de cinq minutes, injection du second tiers, et aussitôt

40 à 50 millimètres.	90 à 95 millimètres.
55 à 60 —	90 à 100 —
65 à 70 —	80 à 100 —
75 à 80 —	

Respiration à 40, pouls à 95.

Enfin, au bout de cinq minutes, j'injecte le dernier tiers, et l'hém dynamomètre marque

85 à 90 millimètres.	60 à 90 millimètres.
70 à 95 —	

Pression moyenne, 71 à 92 millimètres.

Respiration à 12, pouls à 80.

On n'observe sur l'animal rien autre chose qu'un peu de lenteur dans les mouvements.

On voit dans cette expérience un peu de diminution dans l'impulsion du cœur au moment de la pénétration de l'injection, puis une réaction et une augmentation assez prononcée de cette impulsion qui diminue vers la fin de l'expérience; mais en définitive on ne trouve pas sur la circulation l'influence qu'on se serait attendu à trouver : peut-être se produit-elle plus tard. M. Magendie a fait une expérience semblable qui, à son grand étonnement, lui a donné les mêmes résultats; point d'augmentation notable et permanente dans la pression du sang dans les artères.

Néanmoins, dans quelques cas de prostration par le sulfate de quinine, j'ai donné à des malades des infusions de café qui m'ont paru avoir une action utile, et bien que l'expérimentation n'ait pas prononcé d'une manière affirmative, je ne doute pas que, dans des cas de prostration et d'affaissement qui suivraient l'administration du quinquina durant la seconde période de l'action de cette substance, le café ne soit d'une grande utilité pour relever les forces abattues et pour ranimer la circulation. Aussi je regarde le mélange du café avec les sels de quinine, dans la vue de masquer l'amertume de ceux-ci, comme une combinaison irrationnelle, puisqu'elle réunit deux substances de propriétés opposées et dont les effets doivent s'entre-détruire.

J'ai essayé de déterminer également par la voie expérimentale l'influence de l'éther sulfurique et de l'ammoniaque unis au sulfate de quinine; mais ces substances, introduites par voie d'injection dans les veines, suscitèrent une si forte perturbation, que la mort eut lieu aussitôt l'injection; dans le premier cas, avec une prostration semblable à celle qui se produit avec le sulfate de quinine seul, et dans le second, avec des convulsions tétaniques. Par conséquent, il est impossible de tirer de ces faits aucune conclusion relative au but que j'avais en vue.

INFLUENCE DES SELS DE MORPHINE.

N'ayant encore eu que peu d'occasions de rechercher l'effet des sels de morphine sur l'absorption des alcaloïdes, et n'ayant encore obtenu que des résultats peu concordants entre eux, je ne puis rien dire à ce sujet. Il n'en est pas de même de leur effet sur l'économie, dont les résultats sont évidents.

Dans les théories où l'on ne considère l'action des substances médicamenteuses que comme se faisant d'une manière générale, il a dû nécessairement y avoir de la diver-

gence dans l'appréciation des effets de ces sels sur les troubles que développe le quinquina. Ainsi l'opium, regardé comme un excitant, a été considéré par Giacomini comme diminuant ces troubles, et par M. Desiderio comme les aggravant.

J'ai dû, ne tenant pas compte de cette manière de ne voir que des effets d'ensemble, étudier ce que donnerait l'expérience.

Cent septième Expérience.

Sur un fort chien de 20 kilogrammes, en bon état, j'ai injecté lentement une solution de 15 décigrammes de sulfate de quinine dans 120 grammes d'eau.

A l'instant même, titubation extrême, agitation, efforts pour s'échapper, état trémulent, pupilles fort dilatées, respiration fréquente, pouls à 130.

Au bout de quelques minutes de cet état bien constaté, j'ai injecté dans la jugulaire une solution de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans 90 grammes d'eau tiède; aussitôt, suspension complète et instantanée de toute agitation, de tout effort pour s'échapper, accablement; l'animal se tient couché à plat ventre, sans chercher à se relever; ses pupilles sont très étroites.

Peu à peu l'affaissement se dissipa, et le lendemain matin l'animal était remis, il mangeait; son pouls était à 125.

Cent huitième Expérience.

Sur un fort chien en bon état, j'ai injecté lentement une solution de 1 gramme de sulfate de quinine dans 90 grammes d'eau tiède. Aussitôt, titubation, agitation, tremblotements, efforts pour s'échapper rendus inefficaces par la titubation à un point tel que l'animal se culbute en voulant avancer; respiration agitée.

Au bout de huit à dix minutes de cet état, j'injecte dans la même veine jugulaire une solution de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans 90 grammes d'eau tiède; aussitôt cette injection, cessation brusque de l'agitation et de l'excitation; l'animal reste affaissé, prostré, couché à plat ventre et ne faisant plus d'efforts pour se sauver. Sa respiration est anhéleuse, les pupilles se sont rétrécies, la vue paraît troublée; le pouls est monté de 130 à 200 pulsations à la minute.

Au bout de deux heures, l'affaissement continue, l'animal ne peut se tenir sur les pattes.

Au bout de trois heures, il se lève sans trop de titubation; au soir il était bien, et le lendemain il était dans son état normal apparent.

Deux expériences donnant des résultats aussi identiques m'ont semblé suffisantes.

Il m'a paru évident, que les phénomènes d'excitation du système nerveux provoqués par le sulfate de quinine ont été brusquement arrêtés par la morphine, car le changement a été trop prononcé dans les deux cas, pour supposer qu'il aurait été l'effet du passage de la première à la seconde période de l'intoxication quinique; on ne peut supposer que cette sédation ait été l'effet d'une augmentation d'intoxication, car la mort aurait eu lieu, comme dans les deux expériences précédentes, où l'alcool est venu surajouter ses effets à ceux de la quinine. Dans ces deux dernières expériences, au contraire, il a seulement existé une modification qui a été prouvée, et par le changement des pupilles, lesquelles, de l'état de dilatation, sont passées à celui de rétrécissement, et par l'amélioration des animaux, qui se sont promptement rétablis.

Dans une dernière expérience j'ai cherché à stupéfier le cerveau par les narcotiques, pour le rendre moins impressionnable aux sels de quinine.

Cent neuvième Expérience.

Sur un fort chien, j'ai injecté dans la veine jugulaire une solution de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine; il en résulta un abattement prononcé et un rétrécissement fort notable des pupilles.

Une demi-heure après, j'injectai par la carotide gauche, du côté de l'aorte, une solution de 2 grammes de sulfate de quinine dans 90 grammes d'eau.

Les phénomènes ont été les mêmes que de coutume; il y eut la même agitation, la même titubation, la même prostration que si l'on n'avait injecté que du sulfate de quinine seul. L'animal est mort au bout de vingt-quatre heures.

Tout ce qu'on peut conclure de ce fait, c'est qu'il n'est rien résulté de cette injection préliminaire.

Les deux premières expériences montrent d'une manière évidente que les sels de morphine diminuent l'effet excitant sur l'encéphale qui s'observe pendant la première période de l'action du sulfate de quinine, et augmentent la prostration ainsi que l'affaissement de la seconde période. Influence parfaitement conforme à celle que ces sels développent dans les encéphalopathies saturnine et alcoolique, qu'on peut considérer comme les analogues de l'encéphalopathie quinique.

Il faut en conclure :

1° Que les sels de morphine doivent être fort utiles pour combattre les convulsions, l'agitation et tous les phénomènes d'excitation produits par la quinine ;

2° Que l'union de la morphine à la quinine, dans le traitement des fièvres intermittentes, est une combinaison très rationnelle, attendu qu'on n'a besoin, dans ce cas, que de l'effet sédatif du quinquina, lequel est augmenté par l'opium ;

3° Que dans la médication par le sulfate de quinine à haute dose, cette combinaison qui augmente la puissance sédative de ce sel et mitige ses effets excitants, est très appropriée au traitement du rhumatisme aigu ainsi qu'à celui des maladies avec excitation, dans lesquelles la période d'excitation quinique, bien que légère, est toujours un inconvénient.

INFLUENCE DES VOMITIFS ET DES PURGATIFS.

On sait qu'autrefois il était d'usage, soit de faire vomir, soit de purger avant d'administrer le quinquina, pour arrêter les accès d'une fièvre intermittente. Presque tous les auteurs anciens ont vanté cette pratique, qu'ils appuyaient sur les théories humorales, et il est encore actuellement en Afrique un certain nombre de médecins des hôpitaux militaires, qui prétendent obtenir plus de succès que les autres, en suivant la méthode des anciens.

Il était par conséquent utile de voir si cette manière de faire n'amènerait pas quelques modifications dans l'absorption des alcaloïdes du quinquina.

Chez deux malades atteints de fièvre typhoïde légère, j'ai fait administrer à chacun 2 grammes d'ipécacuanha le matin, et le soir 2 grammes de sulfate de quinine en solution, qui furent pris en six heures.

Chez le 1er, il y eut 98 centigrammes d'éliminés.
Chez le 2e — 69 — —

Chez deux malades, atteints également de fièvre typhoïde d'intensité moyenne, j'ai fait administrer, après le vomitif, le sulfate de quinine à la dose de 2 grammes et de 1gr.,50 pendant deux jours de suite.

Chez le 1er, il y eut 4 gr. de sulf. de quinine ingérés et 2gr,78 d'éliminés.
Chez le 2e — 3 — — 1gr.,43 —

Ces expériences ne sont pas assez concluantes pour pouvoir donner un résultat définitif, puisque l'on y voit l'élimination entraîner tantôt un peu plus, tantôt un peu moins de la moitié du sulfate de quinine administré.

J'ai essayé de la même manière l'influence des purgatifs.

Chez deux malades atteints de fièvre typhoïde assez sérieuse, sans offrir néanmoins des chances de danger, j'ai fait administrer concurremment l'eau de Sedlitz en même temps que le sulfate de quinine. Le purgatif étant pris le matin, et le sulfate de quinine le soir.

Le premier prit 10 grammes de sulfate de quinine en cinq jours et 5 bouteilles d'eau de Sedlitz; il élimina 5 grammes de sulfate de quinine.

Le second prit 6 grammes de sulfate de quinine en trois jours et 3 bouteilles d'eau de Sedlitz; il en élimina 2 grammes.

Enfin, chez trois malades qui prirent le premier jour un vomitif et un ou plusieurs purgatifs les jours suivants :

Le premier, qui avait pris 6 grammes de sulfate de quinine en trois jours, en elimina 3gr.,13.

Le second prit 6 grammes en trois jours, n'en élimina que 1gr.,50.

Le troisième, qui prit un vomitif, 6 bouteilles d'eau de Sedlitz et 10 grammes de sulfate de quinine en cinq jours, en élimina 6gr.,78.

Ces faits n'indiquent pas qu'après la purgation il y ait, plus qu'après le vomitif, une modification bien notable dans l'absorption des alcaloïdes du quinquina, puisque la quantité éliminée se rapproche toujours à peu près de la moitié de la quantité ingérée; mais ils ne sont pas assez nombreux pour trancher la question, aussi restai-je dans le doute.

Il n'en est pas de même relativement à la part que prennent, dans l'élimination des médicaments, les sécrétions opérées à la surface du tube digestif. Ces faits sont assez nombreux pour prouver que le sulfate de quinine ne s'élimine point par la surface du tube intestinal, puisque dans ces cas, où ces sécrétions ont été très notablement augmentées, il n'y a pas eu de diminution notable dans les quantités éliminées par les urines.

TROISIÈME PARTIE.

APPLICATIONS DES PROPRIÉTÉS DU QUINQUINA ET DE SES COMPOSÉS A LA THÉRAPEUTIQUE.

Il me semble maintenant facile de déduire de tout ce qui précède le mode d'action du quinquina et de ses composés sur les divers organes de l'économie, et de démontrer dans ces agents l'existence de propriétés qui, bien qu'analogues à celles dont jouissent certains médicaments usités, n'en ont pas moins quelque chose de tout spécial.

Ainsi, à des doses qui correspondent à des quantités de 15 à 20 centigrammes de sulfate de quinine, le quinquina en substance, de même que ses alcaloïdes, jouit d'une manière apparente de la propriété d'activer la circulation, la respiration et la nutrition, d'élever, en un mot, le niveau des actions principales de la vie.

Il se développe, au centre épigastrique, une chaleur agréable qui irradie bientôt et se communique aux divers organes ; le pouls s'élève, une diaphorèse s'établit, toutes les fonctions semblent acquérir une nouvelle énergie, les actions intellectuelles et sensoriales s'exercent avec plus de vivacité. L'addition des matières extractives du quinquina, dans lesquelles réside aussi la propriété tonique, augmente ces effets dans les cas où l'on fait usage des préparations dans lesquelles elles sont unies aux alcaloïdes.

On prétend que par l'emploi prolongé du quinquina à petites doses, le sang devient plus riche, a plus de plasticité,

est plus concrescible; que les tissus prennent plus de fermeté, et que les forces du corps éprouvent de l'accroissement.

C'est l'action tonique, si célébrée par les anciens thérapeutistes.

Mais à des doses plus fortes, telles que le sont celles qui correspondent à des quantités de 60 centigrammes de sulfate de quinine, au minimum, prises en quelques heures, la scène change complétement, et il se manifeste des effets tout différents.

Dans les deux premières heures, on observe des phénomènes qui font reconnaître une excitation de l'encéphale avec congestion des veines de la pie-mère, à degré suffisant pour constituer dans l'action générale du quinquina une première période bien tranchée.

Ainsi, on voit survenir une céphalalgie tensive et pulsative; de la sensibilité dans les yeux avec difficulté de supporter la lumière; un bourdonnement d'oreilles, accompagné de tintouin; des vertiges et de la titubation, quelques palpitations de cœur; du frémissement dans les membres et un tremblement musculaire; un sentiment d'agitation intérieure et d'excitation générale. En même temps, la figure s'anime et se congestionne, la peau s'échauffe, et la circulation, ainsi que la respiration, prend une certaine fréquence.

Ces phénomènes ne se montrent qu'à de faibles degrés quand l'ingestion du quinquina et de ses préparations se fait lentement et graduellement; mais ils peuvent acquérir de l'intensité, et s'élever jusqu'à l'agitation la plus vive, jusqu'au délire et jusqu'aux convulsions, si cette ingestion se fait trop brusquement ou bien à de trop fortes doses à la fois.

Ils ont ordinairement une durée assez courte, et n'offrent de la persistance que quand le médicament a été donné d'une manière immodérée.

Une partie de ces troubles a de l'analogie avec ceux qui se montrent lors du début des surdités, des amauroses, des affaiblissements du système nerveux, et des paralysies gé-

nérales progressives ; elle démontre, par conséquent, une diminution dans la force de la puissance nerveuse. L'autre partie se compose des phénomènes qu'on rencontre dans les apoplexies, dans les asphyxies, dans les fièvres typhoïdes, et dans tous les cas, enfin, où il existe une congestion cérébrale.

Cette période d'excitation est, comme je l'ai dit plus haut, l'un des inconvénients de la médication par le quinquina donné à hautes doses; mais aussi, comme on l'a vu, il est très facile de la maintenir dans des limites fort étroites, en ne rapprochant pas trop les doses des sels de quinine, dans les premières heures de leur administration.

Après les troubles dont il vient d'être fait mention, il apparaît une série de phénomènes dans lesquels on ne distingue plus d'excitation, et où se montre, d'une manière incontestable, l'affaiblissement de la puissance nerveuse. C'est la seconde période, celle dans laquelle la médication produit ses effets principaux.

Ainsi on observe, sur l'encéphale et sur ses prolongements : l'affaiblissement et la lenteur des mouvements, la tendance à l'immobilité, la prostration, la perte complète des mouvements volontaires, la dureté de l'ouïe et la surdité, l'affaiblissement de la vue, la diplopie et l'amaurose, la perte du goût et celle de l'odorat, l'aphonie par défaut d'action des muscles du larynx, les accès de dyspnée dépendant de l'affaiblissement des nerfs de la huitième paire, et enfin, les paralysies des membres.

Sur le cœur et sur les vaisseaux, on trouve la diminution de la pression qu'exerce le cœur sur le sang contenu dans les artères et dans les veines, l'affaiblissement du pouls, le ralentissement et la cessation soit lente, soit brusque, des contractions du cœur, enfin la diminution graduelle de la chaleur du corps et le refroidissement complet.

Ces phénomènes, qui sont bien plus persistants que les premiers, et dans la production desquels consiste la propriété fondamentale du quinquina et de ses préparations, ne

laissent jamais après eux, dans les organes, d'altérations matérielles appréciables, et ne peuvent évidemment être rapportés qu'à un trouble dynamique.

En même temps qu'elles exercent une action si débilitante sur les organes dans lesquels elles pénètrent par voie d'absorption, les préparations de quinquina où dominent les alcaloïdes, prises à doses élevées, développent une action bien différente sur les parties avec lesquelles elles sont dans un contact prolongé. Après l'ingestion de ces substances par la bouche, toutes les parties du tube digestif en éprouvent une excitation qui tend à se maintenir dans les limites de l'état physiologique, et à se borner à développer une augmentation d'activité dans leurs fonctions, toutes les fois que ces organes sont à l'état normal, que la dose du médicament n'est pas trop élevée, ou que celui-ci n'a point été administré pendant trop longtemps.

Mais chez les malades dont les voies digestives sont dans un état pathologique, chez ceux qui sont atteints de fièvre, et même chez les sujets sains qui prennent de trop grandes quantités de ces substances, elles peuvent provoquer des phlegmasies de ces organes avec toutes leurs conséquences. Il en est de même pour les surfaces ulcérées avec lesquelles on les met en contact. A l'état de poudre, le quinquina n'exerce sur elles qu'une action tonique modérée et un certain degré d'astriction ; mais s'il est à l'état de sel de quinine ou de cinchonine, il y provoque une irritation très vive, caractérisée par de vives douleurs, de la phlegmasie, de l'ulcération et de la gangrène.

De quelque manière que le quinquina, et surtout que les sels de quinine ou de cinchonine soient introduits dans l'économie, ces substances peuvent déterminer sur les voies urinaires avec lesquelles elles sont mises en contact d'une manière permanente au moyen de l'urine qui s'en trouve chargée, ces substances peuvent, dis-je, déterminer des effets semblables à ceux qui se produisent sur le tube digestif : d'abord de l'excitation, puis des douleurs, et en

dernier lieu de la phlogose, effets qui sont à peu près ceux que produisent les substances balsamiques.

Enfin l'administration prolongée des alcaloïdes du quinquina modifie le sang. La quantité de fibrine et celle de l'eau y augmentent dans une proportion notable, les globules diminuent et les autres éléments éprouvent des variations peu constantes. Portés à des doses excessives et prolongées, le quinquina et ses composés font perdre au sang, par le fait de la stagnation dans les vaisseaux qui le contiennent, la propriété de se coaguler, et lui donnent la couleur noirâtre.

Les alcaloïdes du quinquina à dose élevée sont donc des stupéfiants par absorption, et des excitants au contact.

Tels sont les effets, sur l'économie, des préparations de quinquina dans lesquelles dominent les alcaloïdes et le sulfate de quinine en particulier. On peut s'étonner de l'opposition qui se remarque entre les effets de l'absorption de ces substances et ceux de leur contact direct et continu. Mais ces effets sont tellement évidents et tellement bien constatés, que tout extraordinaire que paraisse la chose, on n'en est pas moins forcé de l'admettre.

Depuis que ces observations ont été faites, la science a fait de nouvelles acquisitions, qui sont venues mettre hors de doute l'existence de cette double action à effets opposés, et corroborer mes assertions.

L'expérience a constaté que l'éther, administré par voie d'inhalation, jouissait à un degré très élevé de la puissance anesthésiante. Les recherches expérimentales entreprises par MM. Longet et Blandin (1) ont fait connaître que l'estomac et les intestins des animaux auxquels on a fait avaler ce liquide présentent les traces d'une violente phlegmasie de ces organes.

La double action du chloroforme est encore plus évidente : cette substance, qui est maintenant l'anesthésiant le plus

(1) *Archives de médecine*, 1847, t. XIII, p. 405.

usité, et dont la puissance peut aller jusqu'à suspendre complétement les actions de la vie, lorsqu'on l'administre par inhalation, rubéfie, phlogose, brûle et cautérise les parties avec lesquelles elle est mise en contact.

Il en est de même de l'acide cyanhydrique pur, qui tue par inhalation les animaux sur la langue desquels on en place quelques gouttes, en même temps qu'il cautérise les surfaces qu'il touche. De même encore, pour la liqueur des Hollandais, qui, en même temps qu'elle est un anesthésiant très puissant, est également un caustique très actif.

Il ne reste plus qu'à tenter l'explication de cette influence à effets opposés ; je n'essaierai pas de faire cette recherche qui n'est pas de mon sujet, et je me bornerai à constater deux faits importants.

Le premier est que, par l'absorption, les organes ne sont mis en contact avec la substance absorbée que d'une manière fort passagère et en quelque sorte molécule à molécule, tandis que par l'application directe, le contact est prolongé et se fait entre des agrégats plus ou moins considérables.

Le second est que la substance nerveuse qui constitue l'encéphale se comporte avec les divers agents tout autrement que ne le fait la substance nerveuse qui forme l'extrémité périphérique des nerfs : l'une ne sent ni les piqûres, ni les déchirures, ni la cautérisation; l'autre est, au contraire, fort vivement excitée par le simple contact le plus léger.

On ne doit donc pas regarder le quinquina, non plus que ses composés, et surtout les alcaloïdes qui en résument l'action principale, comme des substances douées d'un mode d'action identique sur tous les organes, et les considérer, à l'exemple de Kuhn, Eller, Held, Weikert, Silvy, et de MM. Fournier et Papillaud, comme des antiphlogistiques comparables à la saignée, où, à l'exemple de Rasori et Tomasini, comme des contro-stimulants.

En effet, une substance qui a la propriété de déterminer la phlogose des surfaces avec lesquelles on la met en con-

tact, quoique par une action composée elle puisse entraver les phlegmasies, ne peut pas être regardée comme un antiphlogistique. On ne peut non plus la regarder comme un contro-stimulant, car si l'on entend par là qu'elle agit d'une manière opposée à celle des stimulants, on commet une erreur, puisque, comme eux, elle augmente la quantité de fibrine contenue dans le sang, et peut provoquer les phlegmasies. Si l'on veut, au contraire, entendre que ces agents rendent les tissus insensibles aux stimulants, on commet une autre erreur, puisqu'ils n'empêchent pas les phlegmasies de naître et de se développer pendant qu'ils exercent leur action sur l'économie animale.

Je ne regarderai donc pas le quinquina et ses préparations comme des antiphlogistiques ni comme des contro-stimulants. Je n'admettrai pas non plus la qualification d'hyposthénisant cardiaco-vasculaire donnée par le professeur Giacomini et par son école, attendu que le quinquina possède des propriétés qui se font sentir sur d'autres organes que le cœur et les vaisseaux.

Puisque les préparations de quinquina dans lesquelles dominent les alcaloïdes sont des agents qui attaquent et détruisent, en l'annihilant, la puissance nerveuse partout où elle existe, il faut admettre qu'ils agissent sur tout le système nerveux; mais comme ils attaquent en même temps la sensibilité et la contractilité, on ne peut les appeler des anesthésiants, parce que cela semblerait indiquer qu'ils n'agissent que sur la sensibilité. Il convient donc de se servir du terme mis en usage par l'école italienne et adopté par MM. Bally, Guersant et Delens, et d'appeler le quinquina à dose élevée, un hyposthénisant du système nerveux.

Cette opinion sur la nature du mode d'action des alcaloïdes du quinquina se trouve confirmée par des recherches chimiques spéciales.

Ainsi M. Robin a établi que les substances qui, après la mort, préservent les tissus de la combustion lente opérée par l'oxygène humide, sont des substances douées de la pro-

priété hyposthénisante quand on les administre pendant la vie, et il range dans cette catégorie les éthers, les sels de quinine et les narcotiques.

De son côté, M. Reynoso (Académie des sciences, 10 novembre 1851) a fait connaître qu'on trouvait du sucre dans les urines des malades toutes les fois qu'on les soumettait à un traitement hyposthénisant ; et il a constaté qu'on en trouvait après des traitements par le mercure, par le sulfate de quinine, par l'antimoine, et par l'opium.

L'expérience démontre que cette action hyposthénisante du système nerveux ne s'exerce pas avec la même activité sur toutes les portions de ce système ; qu'au contraire elle développe son influence primitive et fondamentale sur la partie qui préside à la respiration et à la circulation, sur les nerfs ganglionnaires des cavités splanchniques, tandis qu'elle n'agit que secondairement sur la portion de l'encéphale qui est en rapport avec la vie de relation. MM. Demarquay, Duméril et Lecointe sont de cet avis ; ils admettent que le sulfate de quinine a une action élective sur le premier de ces centres nerveux.

Cette action hyposthénisante diffère beaucoup, ainsi qu'on l'a vu, de celle des narcotiques ordinaires, tels que l'opium, le stramonium, la belladone, la jusquiame ; celle-ci ayant son influence directe sur la vie de relation, et n'exerçant qu'une action secondaire sur le système nerveux ganglionnaire.

Elle se rapproche, au contraire, de celle de l'acide cyanhydrique, substance qui détruit de la même manière la puissance nerveuse, qui exerce la même influence irritante au contact, et qui laisse, après la mort, la même congestion dans les vaisseaux de la pie-mère et dans les grosses veines des cavités, la même coloration rosée des tissus blancs, et la même absence d'autre altération dans les organes.

Mais les alcaloïdes du quinquina ont, sur l'acide cyanhydrique, l'avantage de produire l'hyposthénisation, sans commencer par susciter, comme le fait cet acide, une période

constante de roideur, de convulsions et de tétanos. Ils offrent de plus la commodité d'être un médicament toujours identique, point altérable, et facile à manier, conditions que ne réunit point l'acide cyanhydrique.

Enfin, les anesthésiants ordinaires, le chloroforme, les éthers, la liqueur des Hollandais, qui ont tant d'analogie avec le quinquina à haute dose, développent trop faiblement leur puissance hyposthénisante quand ils sont pris à l'intérieur, pour pouvoir être d'une grande utilité et provoquer des effets curatifs de quelque importance. Administrés par voie d'inhalation, leur action ne peut point être soutenue assez longtemps pour produire les modifications nécessaires à guérir les maladies contre lesquelles le quinquina s'administre avec un succès si assuré.

Dans tout ce qui précède, il ne s'est agi que des préparations de quinquina dans lesquelles dominent les alcaloïdes; quand, au contraire, il s'agit des préparations dans lesquelles les autres principes dominent, la nature de l'action change; les rouges cinchoniques et la matière jaune jouissent de propriétés évidemment toniques, mais surtout de propriétés astringentes, et c'est en vertu de cette qualité que les espèces de quinquinas dans lesquelles ces substances prédominent, et les préparations particulières qui les renferment en plus grande quantité, sont des toniques fort employés, et sont surtout de bons astringents. Cependant, il faut en convenir, ces propriétés roborantes ne sont pas sans égales dans le quinquina comme l'est la propriété hyposthénisante. On trouve dans la matière médicale une foule de toniques, ou plus puissants, ou plus agréables que ne le sont ou le quinquina ou ses préparations excitantes. Quant à la vertu constrictive, il est évident que le tannin lui-même la possède à un plus haut degré que le quinquina.

Les deux ordres de propriétés se trouvent engagés dans l'écorce du quinquina par le fait de la combinaison des alcaloïdes avec les rouges cinchoniques et avec l'acide kinique, aussi ne s'exercent-elles que lentement. L'art

pharmaceutique a donc rendu un grand service à la science en défaisant ces combinaisons, car, actuellement, si l'on veut du quinquina ses propriétés hyposthénisantes, ce sont les alcaloïdes desquels il faut user. Si, au contraire, on recherche les qualités toniques et astringentes, ce seront le rouges cinchoniques, la matière colorante et la matière extractive qu'il faudra employer.

DE L'EMPLOI DU QUINQUINA DANS LES MALADIES.

Après avoir ainsi déterminé la nature de l'action du quinquina et de ses composés, et avoir caractérisé d'une manière aussi précise qu'il m'a été possible, leur *modus agendi*, je puis actuellement tenter de faire avec fruit l'application thérapeutique de ces puissants modificateurs, aux diverses maladies dans lesquelles l'empirisme, seul ou aidé de théories erronées, les avait fait employer. J'espère porter la lumière sur un sujet dans lequel une profonde obscurité a dominé jusqu'à présent, et substituer aux tâtonnements aveugles et incertains de cet empirisme, une théorie claire, véritable fil conducteur, à l'aide duquel le praticien pourra toujours se guider sûrement dans l'emploi de ces médicaments.

DU QUINQUINA DANS LES MALADIES INTERMITTENTES.

Il est naturel de commencer ces recherches de thérapeutique par l'étude des affections intermittentes, maladies dans lesquelles le quinquina jouit d'une efficacité si certaine et si évidente, qu'il a été regardé à juste titre comme le spécifique de ces affections. Ce médicament développe son action dans ces maladies d'une manière si simple et si peu complexe, que c'est là plus qu'ailleurs, qu'on peut concevoir avec quelque raison l'espérance d'en saisir la nature. Cette notion une fois obtenue, je serai naturellement conduit à rechercher cette action dans les affections rémittentes et dans les maladies dites malignes où elle est plus

obscure; puis de celles-là dans ces affections où l'emploi du quinquina, ne pouvant plus être compris, a, par cette raison, été soumis à de vives contestations, je veux parler des fièvres continues, des rhumatismes et des phlegmasies.

Chercher à pénétrer le mystère de l'action du quinquina contre l'intermittence, paraîtra sans doute une entreprise bien téméraire. Les plus grands génies y ont échoué, se dit-on; l'inanité de leurs efforts a assimilé cette recherche à celle de la pierre philosophale; le rapport du quinquina avec l'intermittence reste à l'état de fait, on en a pris son parti, le remède est sûr, que faut-il de plus?

Ce qu'il faut de plus, le voici :

Outre le besoin de la satisfaction de l'esprit, il y a celui de la satisfaction de la conscience. Or, est-il possible d'avoir l'une et surtout de jouir de l'autre, dans le maniement empirique d'un médicament dont l'effet, nuisible dans certains cas, insuffisant dans d'autres cas, ne peut être ni prévu ni corrigé d'avance?

Et, d'ailleurs, même en limitant l'emploi du quinquina aux fièvres intermittentes, sait-on sur ce point tout ce qu'on doit savoir? Y a-t-il, je ne dirai pas accord, mais opinion de majorité, sur le mode d'administration de cette substance?

Quel est le meilleur composé fébrifuge? à quelle dose doit-on le donner? quand doit-on l'administrer? Les doses doivent-elle être fractionnées ou données en une seule fois? doivent-elles aller en croissant ou en décroissant, ou bien être uniformes? La fièvre coupée, combien de temps doit-on continuer l'usage des fébrifuges? et de quelle manière doit-on le faire? S'il est besoin d'adjuvants, où faut-il les prendre?

Et pour les succédanés, question du plus haut intérêt dans un temps où le quinquina devient de plus en plus cher, où et comment les chercher? S'adressera-t-on aux propriétés physiques, qui donneront la centaurée, la salicine; à la composition chimique, qui fournira la substance

a^1k^4 ; au hasard, qui fera trouver la gélatine, l'arsenic, le sel de cuisine, etc. ?

Il est donc permis de tenter encore quelques efforts : la tâche paraît plus difficile qu'elle ne l'est en réalité. D'un côté, je crois avoir bien déterminé la nature de l'action du quinquina sur l'organisme ; de l'autre, les travaux des devanciers sur le génie des maladies intermittentes ont graduellement écarté les difficultés et aplani la voie ; enfin, dans ces derniers temps, les recherches de MM. Montfalcon, Rayer, Piorry, Nepple, Maillot, Boudin, Jolly, Sandras, Monneret, Trousseau et Pidoux, ont tellement circonscrit et pressé la question, que la solution, pour me servir d'une expression de ce jour, en est imminente et se trouve en quelque sorte au bout de la plume de l'écrivain : aussi n'hésité-je pas à entreprendre cette tâche et j'entre en matière.

On entend par maladie intermittente un état morbide qui cesse momentanément d'une manière complète, pour reparaître à des intervalles plus ou moins éloignés.

Cette définition ne veut pas dire qu'il n'existe aucun lien entre les apparitions successives, comme a voulu l'insinuer l'école de Broussais ; il est bien certain, au contraire, que dans la grande majorité des cas, la science et la raison doivent admettre une connexion entre ces diverses apparitions, de telle sorte que leur ensemble constitue, aux yeux du pathologiste, une seule et même maladie à effets apparents discontinus.

C'est en cela que les affections intermittentes se distinguent de certaines fièvres éphémères, d'un assez grand nombre de maladies de la peau, et d'autres états morbides, qui apparaissent périodiquement à des intervalles éloignés, mais dont chaque apparition est complétement indépendante de celle qui l'a précédée, et de celle qui la suivra. Il en est de même de ces fièvres dont les auteurs font mention, parmi lesquelles il en est qui reparaissent tous les six mois, tandis que d'autres ne viennent que tous les ans ; toutes ces maladies doivent être rejetées du cadre des véri-

tables intermittentes, attendu qu'elles n'en suivent nullement les lois, et qu'elles ne sont point attaquables par la même médication.

Il faudra encore éliminer de ce cadre certaines maladies à manifestation intermittente, mais dont la cause réside, soit dans une lésion organique, telle que les tumeurs développées dans certains organes, les affections du cœur, etc., soit dans des états organiques susceptibles de varier sous l'influence des agents extérieurs, tels que certaines hémorrhagies, plusieurs hypercrinies, soit enfin dans un état pléthorique ou dans un état anémique, variables.

Ainsi restreintes, les véritables maladies intermittentes, celles qui sont reconnues comme telles par les meilleurs auteurs, Mercatus, Casimir Medicus, Morton, Senac, Torti, Verlhoff, Lautter, Voulonne, sont encore fort nombreuses. Elles comprennent : 1° les fièvres intermittentes proprement dites ; 2° des névroses, telles que l'épilepsie essentielle, l'hystérie, l'asthme nerveux ; 3° des névralgies ; 4° des phlegmasies ; 5° des hémorrhagies ; 6° des hypercrinies.

Ces divers ordres de maladies si différentes dans leurs apparences et dans leur nature, ont cependant deux grands caractères qui leur sont communs et qui les distinguent de toutes les autres affections. Ces deux caractères sont : 1° d'apparaître par accès séparés les uns des autres au moyen d'une véritable apyrexie ; 2° d'avoir la faculté d'être jugulées par une classe de médicaments spéciaux, les antipériodiques, et de résister ordinairement à toute autre médication.

Comme ces deux caractères tiennent l'un à l'autre d'une manière intime, il est indispensable d'étudier le premier pour arriver à comprendre le second.

Une maladie intermittente, considérée sous son aspect le plus général, n'est, en dernière analyse, qu'une affection qui, d'une part, n'a point assez de force pour faire durer vingt-quatre heures de suite les accidents qu'elle suscite, et

qui, d'autre part, est sujette à subir, à des intervalles déterminés, une série de récidives de ces mêmes accidents : l'intermittence n'est pas autre chose.

La courte durée d'un accès de maladie intermittente tient, soit à la nature de la cause, miasme paludéen, action du froid humide succédant à la chaleur, émotions morales, etc., agents qui ont une puissance très bornée; soit au peu d'irritabilité de la constitution, qui ne permet pas à un effet pathologique de durer longtemps.

La propriété de subir des récidives est le résultat, soit de la continuation de l'action de la cause, soit de sa manière intermittente d'agir, soit du pli pris par l'économie.

Il suit de là, d'une manière très évidente, que ces maladies ne peuvent pas être traitées par les moyens à l'aide desquels on attaque les maladies continues; les accidents morbides d'un accès ne durent pas assez longtemps pour qu'on puisse espérer, par des moyens qui, dans les autres maladies n'amènent de modification notable qu'au bout de plusieurs heures, agir avec quelques chances de succès sur les troubles qui se produisent alors.

Bien plus, comme une maladie intermittente est une suite de petites maladies qui se succèdent les unes aux autres, on comprend qu'un médicament donné puisse avoir, pour empêcher l'éclosion d'une petite maladie, une puissance qui ne serait plus suffisante pour arrêter celle d'une maladie plus intense et plus longue.

De là vient l'efficacité des antipériodiques.

Ces antipériodiques sont très nombreux, depuis les cycles des méthodistes jusqu'à la colophone imaginée de nos jours, mais on peut le dire, le véritable antipériodique et le plus sûr de tous est le quinquina. L'écorce du Pérou, selon Torti, est pour les maladies intermittentes, ce que sont le mercure pour la syphilis, et le soufre pour la gale.

Depuis 1640, époque de sa découverte, jusqu'à ce moment, son efficacité est si bien démontrée, que c'est désormais un fait à l'abri de toute contestation. Le quinquina est l'anti-

périodique par excellence, les autres ne viennent que très secondairement et comme des succédanés. Sa propriété fébrifuge se développe toujours, quel que soit l'âge, le sexe, le tempérament, le climat, etc.

Dans les lieux non marécageux, le quinquina guérit toutes les fièvres intermittentes simples, et quand il est convenablement prescrit, il doit les arrêter au premier ou au second accès. Dans les contrées paludéennes, il guérit les fièvres simples dix-neuf fois sur vingt, en coupant net plus de la moitié de ces maladies au premier accès, en diminuant l'intensité des autres au second accès, et en n'en laissant que très peu dépasser le troisième accès. Enfin, il jugule les fièvres intermittentes pernicieuses dans la moitié des cas.

Le quinquina seul possède, en outre, les propriétés suivantes, qui le distinguent de tous les autres fébrifuges : 1° Il retarde les récidives de la fièvre intermittente; 2° il guérit la cachexie fébrile ; 3° il fait cesser la tuméfaction de la rate.

Frassoni paraît être le médecin qui, en Italie, ait le premier employé et vanté, en 1649, l'écorce du Pérou, dans les fièvres intermittentes. Badus l'appuya de tous ses moyens dans cette tentative. Morton, Mercatus et Heredia secondèrent ces efforts. Morton est même le premier qui ait fait connaître l'effet du quinquina sur les maladies périodiques en général. Torti, Werlhoff et Pringle, qui vinrent ensuite, contribuèrent, par leurs écrits, à établir la réputation du quinquina.

On trouve dans les ouvrages de Morton (1), Werlhoff (2), Senac (3), Torti (4), Nepple (5), Maillot (6), Mongellaz (7),

(1) *Richardi Morton opera medica*, 1680.
(2) Pauli Gott. Werlhoff, *Observ. de febrib. intermitt.*, 1730.
(3) Senac, *De recondit. febr. interm. natur.*, 1760.
(4) Torti, *Therapeutice specialis ad febres intermitt. et act.*, 1709.
(5) Nepple, *Essai sur les fièvres rémitt. et intermitt.*, 1828.
(6) Maillot, *Traité des fièvres intermittentes d'Afrique*, 1836.
(7) Montgellaz, *Essai sur les irritations intermittentes*, 1821.

Montfalcon (1) et Cas. Medicus (2), qu'on peut considérer comme la collection la plus nombreuse d'observations de chacune de ces maladies, la constatation de ces caractères d'une manière tellement évidente, que je regarde comme inutile de chercher à les établir de nouveau.

Ma tâche se réduit donc à chercher de quelle manière l'écorce du Pérou agit contre l'intermittence.

Le quinquina ne peut agir sur cet acte pathologique si singulier, que par l'un des trois modes suivants, car il n'y en a pas d'autre possible.

Ou bien il a une action directe sur la cause extérieure de la maladie intermittente; ou bien il agit sur l'état organique concomitant, considéré comme cause de l'état intermittent; ou bien enfin il influence l'état dynamique qui constitue l'accès intermittent lui-même.

Je commence par l'étude de l'action sur ce que les anciens appelaient la cause procatarctique, c'est-à-dire, sur la cause première et extérieure des maladies intermittentes.

Les fièvres étant, de beaucoup, les plus nombreuses des maladies intermittentes, et l'observation ayant bientôt démontré le rapport intime qui existe entre elles et les miasmes des marais, on a dû naturellement, lors de la découverte du quinquina, rapporter la puissance du remède à son action neutralisante du miasme paludéen générateur de la maladie : c'est ce que fit Morton. Ce grand praticien avait senti le vide des théories des anciens sur la fièvre intermittente, maladie due, selon eux, à la pituite et à la bile, et il avait bien constaté que le quinquina n'agissait pas en purgeant, comme le voulait la doctrine médicale de Galien, puisqu'il ne provoquait aucune évacuation critique. Il se réduisit donc à cette idée fort simple, que le miasme des marais était un poison, dont le quinquina se trouvait être l'antidote, et il fut assez réservé pour ne pas chercher le

(1) Montfalcon, *Histoire des marais.*
(2) Casimir Medicus.

modus agendi de cette réaction, conduite assurément fort sage.

Torti, dont le nom restera toujours étroitement lié à la thérapeutique de la fièvre intermittente, n'imita pas cette prudente retenue, il voulut compléter la théorie. Selon lui, la cause de la fièvre résidait dans un ferment venu du dehors (ce qui était à peu près l'idée de Willis et de Sylvius) lequel ferment, après avoir traversé l'estomac et l'intestin grêle, était absorbé par les chylifères pour passer de là dans le sang où son arrivée périodique excitait une vive effervescence et donnait naissance à l'accès fébrile. Le quinquina, doué de la double propriété de séjourner longtemps dans l'intestin et de se combiner avec le ferment dont il vient d'être question, se saisissait de cet agent toxique aussitôt qu'il était ingéré, l'absorbait, le neutralisait comme un alcali le fait d'un acide, l'arrêtait au passage, l'empêchait ainsi de pénétrer dans le sang et de provoquer le mouvement fébrile.

Cette hypothèse était fondée, d'une part, sur ce que le quinquina constipe, et de l'autre, sur ce que, lors des mélanges faits avec la décoction de quinquina et la bile ou les liquides trouvés dans l'estomac, il se faisait des troubles et des précipités, réactions dues simplement aux propriétés chimiques de ces liquides, mais qu'on regardait alors comme un signe de dépuration.

On a pu attacher quelque valeur à ces hypothèses quand on ne connaissait guère que les fièvres des marais. Mais comme on a constaté depuis, que les fièvres intermitentes peuvent se produire sans l'intervention de miasmes paludéens, cette hypothèse tombe d'elle-même et n'a plus besoin d'être discutée. Ainsi des épidémies de fièvres intermittentes ont existé passagèrement sur des pays assez étendus, où elles ne s'étaient pas observées jusque-là, sans qu'il y ait eu d'inondations préalables de ces pays, et seulement après des brouillards. Key (1) en cite une qui s'étendit

(1) *Ann. of the college of physick*, 1658.

à toute l'Angleterre, en août et en septembre. Lind, dans de pareilles circonstances, vit régner de semblables épidémies sur la plus grande partie du même pays, en 1765, 1766 et 1767. On cite une épidémie semblable sur les parties basses du Cambridgeshire. Enfin, Schnurrer rapporte que dans cette même année 1807, il y avait eu de grandes épidémies de fièvres intermittentes en Danemarck et en Russie, après l'apparition d'épais brouillards.

A notre tour, nous voyons assez fréquemment, dans les hôpitaux de Paris, des fiévreux qui rapportent leur maladie à des bivouacs prolongés sur les montagnes de l'Algérie, loin de tout marais, et à des hauteurs où les miasmes toxiques des marais ne peuvent pas monter. M. le docteur Faure, médecin militaire de nos armées en Grèce, a constaté que la fièvre intermittente avait sévi sur des troupes campées au haut des montagnes. Enfin, il est fort commun de voir à Paris la fièvre intermittente se déclarer chez des personnes qui demeurent dans des lieux sains, aérés et éloignés des cours d'eau.

Si, ne se rendant pas à ces raisons, les partisans de l'ubiquité des effluves marécageux insistaient, il suffirait de leur citer les expériences de M. Brachet, les fièvres intermittentes contractées par un refroidissement, par un excès de boisson, par une émotion morale brusque, par l'introduction d'une sonde dans l'urètre, et enfin ces récidives de fièvre qui se produisent pour la cause la plus légère chez des sujets éloignés de leurs marais depuis longues années.

Enfin, il y a encore les cinq grandes classes des maladies intermittentes : les inflammations, les névroses, les névralgies, les hémorrhagies et les hypercrinies intermittentes, avec lesquelles le miasme paludéen n'a rien à faire, et qui, cependant, sont jugulées par le quinquina, aussi bien et de la même manière que les fièvres intermittentes.

Il est absolument impossible de concevoir qu'une propriété aussi déterminée et aussi constante que l'est la vertu

antipériodique du quinquina, soit engendrée par des procédés différents ; aussi faut-il regarder comme pleinement démontré que ce n'est point en agissant sur le miasme paludéen pur ou mêlé aux liquides du corps, que le quinquina arrête la fièvre intermittente. Il est évident que ce n'est point non plus en agissant sur les autres causes extérieures ; la chose ne me paraît pas avoir besoin d'autre démonstration.

Si j'ai facilement eu raison du premier ordre d'hypothèses, j'aurai moins de facilité avec celui qui a été basé sur l'état organopathique, considéré soit comme cause, soit comme effet de la fièvre intermittente.

C'était l'opinion des anciens, que la fièvre intermittente résultait de l'accumulation de la pituite, de la bile, ou de l'atrabile dans les vaisseaux ; et l'on sait quel était le traitement de cette fièvre au temps d'Hippocrate et de Galien (1) : il fallait purger *sursum* et *deorsum*, pour débarrasser le malade de l'humeur de la fièvre. Quand vint le quinquina, les médecins classiques, dont la méthode de traiter la fièvre intermittente n'avait pas varié depuis Hippocrate, voyant un médicament qui ne purgeait pas, qui ne suscitait aucune espèce d'évacuations, que la pharmacie déclarait être sec, prétendirent qu'il agissait en cuisant les humeurs et en les réduisant en un foyer, qui, d'un jour à l'autre, pouvait allumer dans l'économie un incendie redoutable. Ces matières cuites si dangereuses étaient tout simplement les productions hétérologues, qu'il est très ordinaire de rencontrer dans les viscères abdominaux des malades qui ont longtemps souffert des voies digestives.

(1) Voici le traitement de la fièvre quarte : « Si autem quartana prehenderit, si quidem impurgatus fuerit, primum caput purgandum est; » tribus aut quatuor diebus interjectis sub ipsam accessionem, medicamentum sursum purgans exhibendum ; rursus aliquo intervallo interjecto, aliud medicamentum deorsum purgans in ipsa accessione est dandum. » (Hipp., *De affect.*, sect. I, cap. IV, *De febri tertiana.*) Ce livre il est vrai, est contesté par les critiques, mais ce n'en est pas moins le spécimen du traitement mis en usage jusqu'à l'époque à laquelle parut le quinquina.

Ces opinions des anciens n'ont pas besoin d'être réfutées; il faut même croire qu'elle finirent bientôt par ne plus satisfaire les esprits, car à partir de l'époque de Fernel, de Riolan et de Bartholin, où l'on commença à cultiver l'anatomie pathologique, les médecins rencontrant des altérations organiques dans le foie et dans les diverses parties du tube digestif des sujets morts après avoir eu des fièvres intermittentes, cherchèrent à établir un rapport entre ces altérations et la fièvre intermittente elle-même; de là naquit l'hypothèse qui consistait à placer cette fièvre dans les organes digestifs.

On trouve parmi les partisans de cette localisation, Fernel, Baillou, Rivière, Bartholin, C. Medicus, Senac, Huxham, etc. Ce que ces auteurs avaient exprimé d'une manière peu précise, fut plus tard spécialisé par Broussais. Ce grand systématique voulut faire considérer la fièvre intermittente comme une forme de gastro-entérite contre laquelle le quinquina venait exercer d'une manière intermittente sur le lieu malade lui-même, une action stimulante; et généralisant le principe, toutes les affections de ce genre, devinrent selon lui, des irritations intermittentes contre lesquelles le quinquina développait une action stimulante révulsive. L'opinion a depuis longtemps fait une telle justice des idées des premiers anatomo-pathologistes, que je crois inutile de les réfuter, et que je m'occuperai seulement de la théorie de l'école physiologique.

Il est indifférent, pour ma thèse, que ces affections soient ou non considérées comme des irritations; il me suffit de prouver que ce n'est pas à titre de stimulant que le quinquina les guérit.

D'abord il serait bien extraordinaire de voir guérir, par une substance qui serait excitante, des maladies, qui comme les fièvres pernicieuses par exemple, s'accompagnent de congestions très intenses, d'autant mieux que dans ces cas le quinquina est précisément administré à la plus haute dose possible. En second lieu, peut-on donner à croire à qui que ce

soit, que 30 centigrammes de sulfate de quinine, qui suffisent pour arrêter un accès de fièvre, soient un révulsif suffisant pour faire taire l'excitation assez considérable qui accompagne cet accès ; c'est une idée un peu trop homœopathique pour être admise. Qui croirait que dans un cas d'intermittence par présence d'une sonde dans l'urètre, ce serait en révulsant l'irritation de ce canal, qu'agirait la petite dose de quinine déposée dans l'estomac? Enfin, on se demande où s'exercerait la puissance révulsive d'un lavement à la quinine, avec lequel on peut arrêter les accès d'une fièvre intermittente.

Il faut convenir que de toutes les explications, celle-ci est la plus mauvaise. La chose a si bien été sentie, que M. Mongellaz, l'un des écrivains qui ont le plus pris part au mouvement scientifique de 1815, finit lui-même par renoncer à donner une explication. Je conclurai de cet exposé que le quinquina ne guérit pas l'intermittence en opérant une révulsion.

Il existe une opinion fort ancienne, qui attribue la fièvre intermittente à la rate. Baillou s'est rangé sous sa bannière, M. Audouard l'a étayée de fort nombreux arguments ; mais c'est surtout à M. le professeur Piorry que sont dus de très nombreux travaux à l'aide desquels elle a pu être soutenue. On sait que cet observateur a constaté avec une précision inconnue avant lui, les rapports de la tuméfaction de la rate avec la fièvre intermittente. On sait qu'il a fait connaître plusieurs cas dans lesquels des affections aiguës de la rate avaient provoqué l'apparition d'accès de fièvre intermittente, et qu'enfin, selon lui, le quinquina, agissant directement sur la tuméfaction de la rate, guérit la fièvre en attaquant l'organe qui en est le point de départ.

Je n'ai point à combattre l'opinion du savant professeur sur la cause de la fièvre, opinion qui pourtant ne paraît pas réunir en sa faveur l'assentiment général.

Il me suffit que l'intervention de l'hypertrophie de la rate, dans les classes de maladies intermittentes autres que les

fièvres, ne puisse pas être invoquée, pour pouvoir établir que dans cinq des six classes de ces maladies, la rate ne jouant aucun rôle comme cause, l'altération de cet organe ne peut être considérée comme la condition générale de l'intermittence, et conséquemment que la médication qui n'aurait d'influence directe que sur l'altération de la rate ne pourrait jamais être la médication générale de l'intermittence.

Ainsi, pour citer quelques exemples, une névralgie de la face, une épilepsie, une pneumonie, une hémoptysie intermittentes, seront arrêtées par le quinquina, sans qu'on puisse en rien supposer l'intervention de la rate dans l'effet thérapeutique produit. Aussi, tout en rendant justice aux efforts persévérants du professeur que je viens de citer, je ne puis admettre, comme je l'ai dit ailleurs, et comme c'est le cas de le répéter ici, que le quinquina guérisse la fièvre intermittente par un procédé, les névralgies intermittentes par un autre procédé, et les phlegmasies, les hémorrhagies et les névroses intermittentes, encore par un procédé différent.

Il ne me reste plus à examiner qu'une dernière hypothèse, après quoi j'aurai parcouru le cercle de celles qui se rattachent à l'état organopathique concomitant des maladies intermittentes : c'est celle qui place la maladie dans une cachexie spéciale, produite par l'action du miasme paludéen sur le sang lui-même, dont la composition est altérée. M. Boudin, qui a soutenu avec talent cette hypothèse, a très bien prouvé que dans le plus grand nombre des fièvres intermittentes des marais, le sang est modifié ; le fait était déjà généralement admis bien avant ces savantes inductions, et beaucoup d'auteurs avaient assuré que le quinquina agissait en combattant cette cachexie. Mais j'objecterai à cette théorie : 1° que même dans les fièvres des marais, la cachexie ne se voit pas toujours, et qu'elle ne peut que se supposer avant les premiers accès fébriles ; 2° qu'il est bien prouvé qu'il y a des fièvres intermittentes

produites par les refroidissements, par les émotions, par les excès, par le contact des sondes sur l'urètre, etc., dans lesquelles il n'y a pas d'altération préalable du sang; 2° que les quatre classes de maladies intermittentes, autres que les fièvres, ont encore moins de rapports avec les miasmes paludéens que les fièvres elles-mêmes; 4° qu'en admettant comme primitif l'état cachectique du sang, le remède serait le fer et non la quinine; 5° que le traitement des maladies intermittentes par la digitale, par le nitrate de potasse, par l'opium, par l'émétique, par le chloroforme, par l'arsenic, au lieu d'être un traitement utile, serait un énorme contre-sens; 6° qu'il est impossible de croire qu'une dose de 30 centigrammes de sulfate de quinine, qui suffit pour couper un accès de fièvre, ait jamais le pouvoir d'agir, en quelques heures, sur tous les matériaux liquides de l'économie, et de les modifier de manière à arrêter leur expression symptomatique; 7° qu'enfin nous voyons journellement le quinquina, suffisant pour guérir la fièvre, mais insuffisant pour modifier la cachexie fébrile, être suppléé avec avantage par le fer et par le vin. Aussi je conclus de là que le quinquina n'arrête pas les maladies intermittentes en modifiant la composition du sang.

Après avoir ainsi passé en revue les deux premiers ordres de causes, on arrive à cette conclusion, qu'il n'est pas possible d'y trouver la raison suffisante de l'état intermittent en général, et encore moins d'en tirer, d'une manière tant soit peu plausible, l'explication du *modus agendi* du quinquina.

Cependant, malgré le peu de succès de leurs efforts, le travail de nos devanciers est loin d'avoir été sans résultat; bien au contraire, le champ de l'exploration s'est rétréci, l'espace s'est resserré, et il s'est réduit à une voie dans laquelle les pas doivent de moins en moins s'égarer. En effet, avoir prouvé que le secret de l'intermittence n'est pas dans les deux premières catégories de causes, c'est en quelque sorte avoir implicitement démontré qu'il est dans la troisième.

Portons donc notre examen sur l'état dynamique lui-même, c'est-à-dire sur cette faculté qu'a notre organisation d'être troublée dans ses actes, sans que les sens aperçoivent et sans que la raison doive concevoir aucune lésion matérielle appréciable.

J'écarterai de cette étude certaines opinions, telles que celle de Werlhoff, qui attribue les affections intermittentes au mouvement de la terre, celle de M. Bailly, qui les explique par la position alternativement verticale et horizontale de l'homme, celle de M. Roche, qui les attribue à l'intermittence de l'action des causes qui les ont produites, et enfin celle de Mead et de Balfour, qui en accusent l'influence de la lune; je les écarterai, dis-je, parce que ces explications, tout ingénieuses qu'elles sont, manquent de sanction, et surtout parce qu'elles ne servent en rien à la thérapeutique, mon objet principal.

On ne peut qu'être frappé quand on voit le faisceau des autorités qui, depuis que les études médicales se font avec quelque rigueur, ont rattaché les affections intermittentes au système nerveux. Les uns, tels que Bellini, Boerhaave, Selle, Borelli, J.-P. Frank, Brugnoni, Reil, Hufeland, Hildenbrand, Forni, Trnka, Van-Swieten, Petit-Radel, Fodéré, Voulonne, Alibert, Guérin de Mamers, Waidy, Georget, MM. Rayer, Bricheteau, Brachet, Nepple, Montgellaz, en ont placé le siége dans une altération morbide de ce système. Les autres tels que Cullen, Giannini, Stahl, Roche et Broussais lui-même, tout en expliquant les fièvres intermittentes chacun à sa manière, reconnaissent qu'elles se composent d'actions qui se produisent principalement au moyen de l'intervention du système nerveux. Les uns et les autres de ces médecins, admettent bien positivement que le système nerveux est le théâtre sur lequel se passent la plupart des troubles qui constituent un accès de fièvre, ou tout au moins, ils reconnaissent que c'est par son intermédiaire que se développent tous les phénomènes qui le composent.

M. Rayer a fort habilement montré le mécanisme de cette

action, et M. Nepple, en venant encore ajouter à cette analyse, n'a guère laissé à faire pour compléter cette œuvre; cependant, en raison de l'intérêt que je vois à bien éclaircr ce point capital, je demanderai la permission d'y revenir, en faisant moi-même de nouveau l'analyse d'un accès de fièvre intermittente.

Toute irritation locale un peu vive, quel que soit son siége, peut, comme on le sait, provoquer le développement d'un accès intermittent. Je prends, pour que la chose soit plus claire, un point de départ appréciable, par exemple, l'urètre affecté désagréablement par le contact d'une sonde. Il survient alors, dans ce canal, une sensation de douleur; or, comme le *sensorium commune* seul perçoit la sensation qui, dans ce cas, lui a été transmise par les nerfs honteux et par le prolongement rachidien, voilà une première intervention indispensable du système nerveux. Que l'accès intermittent soit provoqué par l'intoxication du sang au moyen des miasmes des marais, ou qu'il le soit par un refroidissement brusque, par une émotion vive, ou par une excitation quelconque, il faut toujours reconnaître l'intermédiaire d'une portion quelconque du système nerveux entre le lieu sur lequel la cause morbifique a agi, et le centre sentant.

Le centre des sensations étant de cette manière averti, comment va-t-il répondre à cet avertissement, pour constituer un accès de fièvre? De la manière suivante. Toutes les parties de notre économie sont solidaires les unes des autres : *Consensus unus, consentientia omnia*, a dit Hippocrate. Or, ce *consensus* s'établit à l'aide du système nerveux, qui rattache les unes aux autres toutes les parties du corps; de cette liaison naissent toutes les propriétés d'ensemble de l'économie, toutes les synergies dont la moindre cause extérieure provoque le développement. Un accès de fièvre n'est autre chose que la mise en jeu de l'une de ces synergies, et conséquemment n'est qu'une des occasions de l'emploi du système nerveux à un acte commun; de là une

seconde intervention de ce système, dans la perpétration d'un accès de fièvre intermittente.

Ceci peut paraître trop général, trop vague. Précisons davantage. De quoi se compose un accès ? D'une période de froid, d'une période de chaleur et d'une période de sueur, trois actes bien enchaînés, bien liés les uns aux autres, se succédant avec la plus grande régularité, et dont les deux derniers sont la conséquence obligée du premier ; ensemble qui révèle, de la manière la plus irréfragable, l'existence d'un but final commun, d'une véritable fonction pathologique, comme on l'a dit.

Dans la période de frisson, il y a sensation de froid sur toute la surface du corps, malaise général, brisement des membres et des lombes, petitesse et concentration du pouls, suspension des sécrétions.

Durant cette période, deux grandes portions du système nerveux sont, d'une manière évidente, simultanément mises en jeu; savoir, les nerfs qui vont à la périphérie du corps, et ceux qui vont se rendre au cœur; par conséquent, le prolongement rachidien d'une part, et les filets provenant du système nerveux ganglionnaire, de l'autre part. Mais ces deux grandes divisions du système nerveux ne se sont pas mises en jeu spontanément, il faut nécessairement admettre qu'il a existé entre le *sensorium commune* et ces deux divisions, une certaine relation; celle-ci ne s'est point exercée sur un espace grand comme un point mathématique, mais bien sur une étendue plus ou moins grande de la substance nerveuse qui a servi d'intermédiaire entre le centre commun et les deux divisions nerveuses en question.

Lors de la période de chaleur, on observe l'accélération du pouls, l'augmentation de la chaleur, la céphalalgie, l'anorexie, la soif, une langue sèche, un malaise épigastrique, l'accélération de la respiration, et des signes de congestion des viscères des cavités splanchniques. Là, évidemment encore, il existe une seconde action le long des nerfs cardiaques, une mise en jeu des nerfs du tube digestif et de ceux

des poumons ; et toujours la nécessité d'un intermédiaire nerveux, soit entre le *sensorium commune* et ces nouvelles portions du système nerveux, soit entre les portions déjà mises en action dans la première période et celles-ci.

Enfin, vient la troisième période, dans laquelle il y a apparition de la sueur et retour des sécrétions. Là encore on doit reconnaître une action sur les nerfs de la périphérie, puis une intervention des nerfs rénaux, et la nécessité, comme dans les périodes précédentes, d'un intermédiaire entre les portions nerveuses déjà mises en jeu, et celles qui viennent d'y être nouvellement mises.

Ainsi donc le système nerveux joue un double rôle dans la production d'un accès de fièvre intermittente; il met le point du corps attaqué par la cause morbide, en communication avec le centre nerveux, communication à l'aide de laquelle ce point appelle, pour ainsi dire, à son secours toute l'économie; puis le centre nerveux étant averti, c'est encore à l'aide du système nerveux que ce centre influence les divers organes de la circulation, de la calorification, des sécrétions et des sensations, et leur fait exécuter l'ensemble synergique des actions qui constituent un accès de fièvre, ensemble destiné à résister à la cause morbide, ou à l'éliminer.

Si, au lieu d'un accès de fièvre intermittente simple, on envisage un accès de fièvre pernicieuse, pneumonique par exemple, l'intervention des intermédiaires nerveux sera bien plus frappante encore. Ce sera bien d'un centre nerveux que partira le signal de toutes les actions nerveuses, qui s'exerceront simultanément pour produire non-seulement les divers phénomènes de l'accès fébrile, mais encore pour constituer de toutes pièces une inflammation parenchymateuse avec toutes les modifications de structure qui en sont la conséquence, et ce seront bien des cordons nerveux, qui serviront à conduire le moteur de toutes ces actions.

Enfin, si l'on arrive à une névralgie ou à une névrose in-

termittentes, on constatera encore le même mécanisme : une lésion locale venant exciter le *sensorium commune*, ou même, comme l'a démontré avec beaucoup de sens M. Jolly (1), une simple lésion directe de ce *sensorium commune ;* puis départ de ce centre, d'une influence qui va provoquer soit une douleur très vive, soit des phénomènes convulsifs, lesquels persisteront quelque temps, puis cesseront en même temps que les autres troubles fébriles.

On voit donc, en dernière analyse, que dans l'exécution d'un accès intermittent, il y a action rentrante de la périphérie vers le *sensorium commune*, au moyen d'un intermédiaire nerveux, puis réaction de ce sensorium sur les nerfs des parties qui vont entrer en jeu pendant la première partie de l'accès, au moyen d'un autre intermédiaire nerveux, puis enfin réaction des nerfs de ces parties, soit sur le *sensorium commune*, soit sur les nerfs des autres organes qui seront ensuite atteints pendant le reste de l'accès. Ces réactions ne se succèdent point fortuitement, elles sont, au contraire, liées l'une à l'autre, dans un ordre déterminé d'avance et dans le but d'atteindre une fin commune.

Quand l'accès de fièvre est terminé, tout rentre dans l'ordre, et l'apyrexie survient; mais au bout d'un temps déterminé d'avance et à une heure également bien déterminée, il se produit un second accès sans nouvelle irritation nécessaire de l'uretère, et seulement parce qu'il a existé un premier accès. Evidemment, là encore, on ne peut trouver de point de départ que dans les centres nerveux, et l'on reconnaît encore la nécessité de l'intervention du système nerveux pour transmettre aux diverses parties du corps l'influence destinée à leur faire exécuter le second accès.

C'est dans cette série d'interventions du système nerveux que consiste le seul fait pathologique commun à toutes les maladies vraiment intermittentes, quelle que soit leur nature; tout le reste étant partiel et particulier à cha-

(1) Jolly, *Dictionn. prat. de médecine et de chirurgie*, art. Névralgie.

cune des causes et à chacune des espèces de ces maladies.

Cette action du système nerveux existe à des degrés différents dans les diverses maladies soit intermittentes, soit continues; elle constitue un élément d'une importance plus ou moins grande, suivant l'amplitude des oscillations qui s'observent dans la marche de leurs phénomènes.

Dans les maladies où ces oscillations sont considérables, c'est-à-dire dans les intermittentes, cet élément donne à ces affections une manière d'être toute spéciale qui les rend attaquables par des moyens tout spéciaux. Ces moyens peuvent à la rigueur n'avoir aucune influence sur les lésions des organes actuellement malades, comme cela a lieu dans les fièvres intermittentes pernicieuses, dans les rémittentes graves. Les antipériodiques n'agissent pas directement sur les phlegmasies qui existent en même temps que ces fièvres; ils n'ont d'action que sur cet élément qu'ils élèvent de cette manière au rang d'une entité.

Ainsi se trouvent constituées en une véritable réalité les vues théoriques de Torti sur l'intermittence, que ce grand observateur considérait comme une chose à part, chose qui pouvait être distincte de la maladie dans laquelle elle se rencontre, et qui subissait l'influence toute souveraine d'une médication n'ayant aucun effet sur l'état organopathique concomitant.

Dans les maladies, au contraire, où les oscillations sont moins considérables, comme dans les pyrexies, les maladies rhumatismales, goutteuses, les affections puerpérales, etc., la prédominance de cet élément est moins grande, tandis que celle de l'état organopathique augmente. Alors l'effet des antipériodiques est moins prononcé, ainsi que leur puissance.

Enfin, dans les maladies dans lesquelles ces oscillations sont très faibles ou même nulles comme dans les phlegmasies simples, c'est alors la lésion d'organes qui doit attirer l'attention, tandis que l'emploi des antipériodiques n'est plus que d'une importance très secondaire, et même d'un effet nul.

Il découle de cette analyse un fait thérapeutique, tout aussi général que l'a été le fait pathologique : c'est la spécificité de l'action du quinquina dans les maladies intermittentes. Quelle que soit la cause et quelle que soit la nature de ces maladies, le quinquina les guérit, non pas en agissant lentement, non pas en modifiant et en altérant insensiblement l'économie, non pas même en diminuant graduellement la maladie et en amenant peu à peu la guérison, mais en jugulant le mal en quelques heures, et en faisant brusquement, et sans transition aucune, passer le fébricitant, de l'état de maladie à l'état de santé.

La médecine a bien le pouvoir d'attaquer avec plus ou moins d'avantages chacune des espèces de maladies intermittentes, par des moyens appropriés aux causes qui les ont produites, et à la nature de leur état pathologique respectif : ainsi l'on pourra attaquer les fièvres intermittentes des marais, par un bon régime, par des amers ; si l'accès intermittent est le produit d'un refroidissement brusque, on pourra avec avantage provoquer la transpiration ; si dans un accès de fièvre pernicieuse, il se fait une congestion ou une phlegmasie locales, la saignée, les antiphlogistiques pourront être de bons adjuvants. Si la douleur ou le spasme sont intenses dans une névralgie ou dans une névrose, les opiacés, les antispasmodiques pourront être utiles. Mais tous ces moyens ne sont que des adjuvants, que des ressources d'un ordre secondaire ; ils réussissent quelquefois. Alors ils ne produisent ce résultat que graduellement et en empêchant la cause morbifique d'aller jusqu'au système nerveux avec une force suffisante pour le troubler ; mais comme moyen général, comme antipériodiques, ils sont nuls et le cèdent à la médication spécifique par le quinquina. Celle-ci est la seule qui soit antipériodique dans le sens littéral du mot. Employée contre la cause morbifique, elle vient trop tôt et est inefficace ; appliquée quand le système nerveux est mis en mouvement, quand l'accès fébrile a commencé, elle vient trop tard et est également inefficace;

son unique puissance consiste, soit à mettre le système nerveux hors des atteintes de la cause morbifique, soit à lui ôter la faculté de coordonner et de conduire les actions vitales nécessaires au développement d'un accès fébrile, quand on n'a pu empêcher cette cause d'agir sur lui.

Cette spécialisation de l'action du quinquina et des véritables antipériodiques a été entrevue, sinon déterminée depuis longtemps. Quand Morton, l'un des premiers historiens du quinquina, après avoir profondément étudié le sujet, finit par déclarer que, pour lui, ce médicament est un antidote, qu'est-ce autre chose que la reconnaissance d'une propriété spéciale? Quand Voulonne (1), l'un des hommes qui aient mis le plus de sagacité et de finesse d'observation dans l'étude des maladies intermittentes, regarde le quinquina comme jouissant seulement de la propriété d'empêcher l'explosion de l'accès fébrile intermittent, n'est-il pas dans la même pensée? M. Mongellaz (2) lui-même, dans plusieurs endroits de son ouvrage, ne reconnaît-il pas que le quinquina n'a d'autre propriété que d'être un antipériodique? Enfin, MM. Trousseau et Pidoux (3), dans un article profondément pensé sur la médication névrosthénique, ne disent-ils pas : « Si le quinquina suspend ou modifie » toutes les affections périodiques, sans toujours guérir la » maladie dont ce type est symptomatique, il faudra bien » en conclure qu'il jouit d'une vertu généralement antipé» riodique. »

La spécialité d'action du quinquina étant bien déterminée, la raison indique que son influence ne peut s'exercer que sur le système nerveux. Il ne reste plus qu'à rechercher de quelle manière se produit cette influence, et cette recherche a de l'intérêt, puisque c'est elle qui va déterminer le mode de cette action.

(1) Voulonne, *Mémoires sur les fièvres intermittentes*, p. 42.

(2) Mongellaz, *Traité des irritations intermittentes*. Paris, 1839, 2 vol. in-8.

(3) Trousseau et Pidoux, *Traité de thérapeut.*, 4e édit., t. II, p. 399.

L'esprit, d'accord avec l'expérience, ne peut admettre que l'un des trois modes suivants :

1° Nos organes, et en premier rang le système nerveux, possèdent une propriété que Dumas a appelée la force de résistance vitale; que Barthez a appelée force de situation fixe; que moi, qui n'admets pas si facilement des forces, j'appelle tout simplement un état d'équilibre. C'est en vertu de cette propriété que telle constitution résiste efficacement à une influence morbide donnée, à laquelle telle autre constitution cédera. Or, d'après les idées un peu trop métaphysiques des médecins dont je viens de parler, il suffit d'augmenter cette force pour la mettre à même de résister avec avantage à la cause morbifique à laquelle elle aurait cédé auparavant. Or, selon eux, les médicaments toniques produisent cet effet. Ils augmentent la force de résistance, la mettent en état de résister au miasme paludéen, et de l'empêcher de produire ses effets sur l'économie.

On sait, en effet, qu'une alimentation restaurante, l'usage modéré du vin, la prise d'une bonne bière, du café, des substances amères, sont d'excellents moyens de résister aux influences délétères des miasmes paludéens.

Tout le monde connaît l'histoire de cet aubergiste de Terracine, dont la famille, bien pourvue du confortable suffisant, brave impunément les effluves marécageux, et vit bien portante dans l'endroit le plus dangereux des marais Pontins.

Mais cette influence des toniques est plutôt préservative que curative, et, en général, les toniques et les amers n'ont contre les fièvres, et surtout contre les autres espèces de maladies intermittentes, qu'une action très faible et très limitée : aussi ne faut-il guère compter arrêter une affection intermittente en tonifiant ou en stimulant le système nerveux, dans le but de le rendre supérieur en force à la puissance morbifique, et de l'empêcher d'être ébranlé par elle.

2° Notre économie ne se prête pas facilement à ce que

deux ordres d'actions importantes et différentes s'exécutent à la fois. On connaît l'aphorisme : *duobus doloribus semel obortis;* c'est sur lui que se fonde la médication perturbatrice. Si donc, au moment où le système nerveux va être employé à la série nombreuse et compliquée des actes vitaux qui constituent un accès de fièvre, on vient, par une médication quelconque, le forcer à se livrer à une série d'actes différents; si cette nouvelle puissance a plus d'énergie que la première, elle annihilera celle-ci et l'empêchera de produire ses effets. C'est de cette manière que devaient agir les vomitifs et les purgatifs répétés des anciens; c'est encore d'après la même loi qu'opérait la médication par les cycles des méthodistes; c'est aussi d'après le même procédé qu'on arrête la fièvre par un excès de table, par un bain très chaud, par un exercice violent pris peu avant l'accès; c'est la médecine du quitte ou double, celle que les militaires emploient quand, pour couper la fièvre, ils avalent une ration d'eau-de-vie chaude mêlée de poudre à canon.

Or, cette médication ne peut réussir qu'à la condition de susciter une mutation énergique, une perturbation intense.

3° Si, par un procédé chirurgical, on détruit, dans certaines névralgies intermittentes rebelles, le tronc du nerf douloureux, et si l'on rompt ainsi sa communication avec l'encéphale, on arrêtera et la névralgie intermittente et l'accès de fièvre intermittente qui peut l'accompagner. Si, par une ligature serrée appliquée à la partie supérieure des quatre membres, on vient à entraver la circulation d'une manière notable, et à mettre le malade dans une sorte d'état syncopal, il n'arrivera plus assez de sang artériel aux centres nerveux; ceux-ci, insuffisamment stimulés, tomberont dans le collapsus, se trouveront par là hors d'état d'exécuter les nombreux actes qui composent un accès de fièvre, et l'on aura de cette manière prévenu l'attaque d'un accès de fièvre intermittente. Si, enfin, au lieu de priver

l'encéphale de son stimulant naturel, on le stupéfie par l'ingestion de substances narcotiques, ou de médicaments anesthésiants, cet organe et le prolongement rachidien engourdis seront rendus inaptes à se prêter aux actes dont nous venons de parler, et l'accès de fièvre n'aura pas lieu.

Aussi l'usage des opiacés est-il très ancien, puisque Galien combattait la fièvre tierce par la thériaque ; qu'Aétius et Alexandre de Tralles prescrivaient les opiacés ; que Forestus a imité leur exemple ; que Schœrtlich et Breda ont fait des opiacés la base d'un traitement fébrifuge ; qu'avant eux, Sydenham avait constaté qu'on associait avec avantage le laudanum au quinquina ; que depuis lui M. Peysson a fait voir que son association avec l'émétique constituait un bon fébrifuge; et, qu'enfin, dans ces derniers temps, on a prescrit le chloroforme dans le même but.

Voilà les trois modes d'après lesquels peuvent agir les médications fébrifuges ; il reste à voir auquel des trois se rapportera l'action du quinquina.

Je puis, tout d'abord, éliminer de cette recherche le mode de la perturbation, parce que les effets du quinquina n'ont aucun des caractères qui appartiennent à ce mode ; aussi je ne m'occuperai que des deux autres.

Après le discrédit dans lequel sont successivement tombées toutes les idées plus ou moins singulières qu'on s'était formées sur l'action du quinquina, on avait fini par se borner à juger ce médicament au moyen des analogies qu'il pouvait avoir avec d'autres substances. Or, la saveur amère, d'une part, en même temps que la propriété de condenser le tissu organique et d'en prévenir la putréfaction, d'autre part, firent naturellement comparer le quinquina aux plantes amères et aux substances astringentes déjà connues; celles-ci, jouissant de la propriété tonique, le quinquina dut nécessairement être classé dans la catégorie des substances toniques. Les préparations de quinquina qu'on employait alors, telles que la poudre, les décoctions, les

vins, les bières et les sirops, étant des formes dans lesquelles les alcalis du quinquina sont primés par le tannin, par les matières colorantes et par les gommes qui y dominent, on a dû en obtenir des effets toniques. C'est sous cet aspect que, comme nous l'avons dit, toutes les matières médicales ont dû présenter le quinquina. De tonique à fébrifuge il n'y avait qu'un pas; aussi voit-on le quinquina regardé par les meilleurs auteurs comme fébrifuge, à raison de sa propriété tonique. Barthez, Baumes, Dubois de Rochefort, Alibert, MM. Trousseau et Pidoux, n'ont pas suivi d'autre logique; ils ont regardé la propriété fébrifuge comme une conséquence de la propriété tonique, et la propriété tonique comme une conséquence de l'amertume et de l'astringence. Mais si la propriété fébrifuge tient aux principes amers et astringents, pourquoi la supériorité incontestable du quinquina, qui est moins amer ou moins astringent que beaucoup d'autres substances? Pourquoi ne pas lui préférer le phosphore, le quassia, le simarouba, l'angusture, le colombo, la bistorte, le cachou, le ratanhia, l'écorce de saule, celle de marronnier? Si c'est à titre de tonique, pourquoi ne pas choisir de préférence les éthers, le camphre, et surtout pourquoi des drogues repoussantes, plutôt que le vin généreux, le vin d'Espagne, l'alcool, l'eau-de-vie, le rhum, qui ont un effet plus tonifiant que tous les amers de la pharmacie, et qui seraient certainement plus du goût de la majorité des malades? Evidemment, malgré les anathèmes qu'il a encourus de la part de l'école de Broussais, et malgré les éloges que lui ont prodigués les stimulistes, ce n'est point en stimulant qu'agit le quinquina. Quelle stimulation, d'ailleurs, que celle que peuvent produire 30 centigrammes de sulfate de quinine en pilules, qui cependant suffisent pour couper un accès de fièvre intermittente? Qui a jamais observé quelque relation entre les effets stimulants de cette dose de quinine et ses effets thérapeutiques? Quelle propriété stimulante y a-t-il dans l'opium, le chloroforme, l'arsenic, qui arrêtent si bien les fièvres?

Depuis que la chimie a séparé du quinquina les alcalis qu'il contient, il a été constaté que les matières colorantes et le tannin du quinquina, qui en sont les parties les plus astringentes et les plus toniques, ne jouent aucun rôle dans la propriété fébrifuge, et que celle-ci réside seulement dans les alcalis. Or, tout mon travail a prouvé que les alcalis du quinquina sont loin d'être des toniques.

Comment pourrait-on se résoudre à regarder comme toniques ou comme stimulantes des substances qui ont la propriété d'affaiblir et de paralyser *sine materia*, les nerfs olfactifs, optiques, auditifs, de rendre la peau insensible, d'amener la paralysie des membres, de suspendre les mouvements du cœur, d'entraver la calorification, d'engourdir l'intestin, de détruire en un mot, partout où elles les touchent, les puissances qui constituent la vie ? On objecte que ces effets stupéfiants n'ont lieu qu'à mesure que les doses de ces alcalis vont en croissant. Mais alors, si l'effet stimulant cesse quand la dose s'élève pour être remplacé par l'effet stupéfiant, comment comprendre qu'on soit obligé d'élever les doses de sulfate de quinine à mesure que les fièvres intermittentes deviennent plus graves? et pourquoi de si fortes doses, quand ces intermittentes passent à l'état pernicieux? Ce serait le contraire qu'on devrait faire.

Evidemment les alcalis du quinquina n'agissent ni en relevant les forces de la vie, ni en les soutenant; ce n'est point à titre de toniques, d'astringents, ni de stimulants, qu'agissent la quinine et la cinchonine. La chose est maintenant tellement évidente, que, depuis une quinzaine d'années, les médecins praticiens, ceux qui ont le plus manié les sels de quinine dans les pays à fièvres, dans notre colonie d'Afrique, et entre autres, MM. Bretonneau, Nepple, Maillot, Boudin, Faure, ne disent pas un mot, dans leurs ouvrages, des vertus toniques comme cause des propriétés fébrifuges de ces sels. MM. Trousseau et Pidoux eux-mêmes, qui, dans de très remarquables considérations générales sur les fébrifuges, se sont laissé entraîner (tant est grande la puissance

des idées de la première éducation) à rattacher la propriété fébrifuge du quinquina aux qualités toniques de cette écorce, se sont bornés à décrire les effets physiologiques que je viens d'indiquer comme appartenant à la quinine, en les reconnaissant comme le principe de la propriété antipériodique, sans les rattacher en aucune manière aux qualités toniques de ces sels.

Au point où se trouve amenée cette discussion, avoir prouvé que le quinquina n'agit ni comme perturbateur ni comme tonique, c'est avoir implicitement démontré qu'il agit comme stupéfiant; néanmoins je crois devoir ajouter à tous ces faits quelques arguments directs, qui contribueront encore à établir que c'est bien là le mode d'action qu'il faut attribuer à la plupart des antipériodiques, et en particulier aux alcalis du quinquina.

On a vu que dans la perpétration d'un accès de fièvre, une portion considérable du système nerveux était mise en jeu d'une manière active; or, j'ai démontré que les alcalis du quinquina sont doués à un haut degré de la propriété d'affaiblir, d'enrayer et même d'annihiler complétement les principaux actes de la puissance nerveuse. On a vu que dans un accès de fièvre, comme dans un accès de névralgie, les phénomènes dominants étaient la douleur, l'augmentation de l'action du cœur, et l'augmentation de la calorification. Or, il a été constaté que la quinine arrêtait la douleur, suspendait les mouvements du cœur, détruisait la puissance calorifiante, etc. Qui ne voit la relation intime existant entre ces deux ordres de faits? Qui ne voit le lien rationnel qui les unit l'un à l'autre? La maladie provoque une action immodérée de la part d'un système donné d'organes; il se trouve une substance qui a précisément la propriété de modérer et même d'arrêter les actions de ce système. La première est la fièvre intermittente, l'autre est le quinquina.

Qu'on ne croie pas que ce soit un fait isolé, sans liaison avec les autres. Voyons, en effet, quels sont les meilleurs

adjuvants et les plus puissants succédanés du quinquina.

En première ligne se trouve l'opium, dont l'emploi remonte si haut et dont l'effet est si certain, qu'on a même été jusqu'à l'administrer seul comme fébrifuge. Sydenham, en effet, rapporte avoir coupé des fièvres intermittentes avec le laudanum.

Berryat, au siècle dernier, avait, au dire de MM. Trousseau et Pidoux, renouvelé cette méthode : il arrêtait les fièvres intermittentes en donnant 10 à 20 gouttes de laudanum quelques heures avant l'accès. Lind et Odier employaient la même substance. Alibert dit avoir bien des fois donné l'opium avec avantage, même dans des fièvres intermittentes pernicieuses.

Desbois de Rochefort écrit : « L'opium est très employé » dans les fièvres intermittentes, qu'on est presque sûr d'ar» rêter par son moyen. » Enfin, dans ces derniers temps, M. Stewart, de Calcutta, dans un travail récent, s'est efforcé de prouver que la narcotine pouvait suffire dans le traitement de la fièvre intermittente. On sait que, dans la plupart des potions fébrifuges qui ont eu de la vogue, celle du docteur Peysson, le vin de Séguin, etc., l'opium entre comme l'un des éléments importants. J'ai constaté que les sels de morphine en injection dans la jugulaire augmentaient considérablement les effets stupéfiants du sulfate de quinine. Beaucoup de grands praticiens, tels que Stokes, Rivière, Sydenham, Lind, Sarcone, se sont empressés d'unir l'opium au quinquina dans leurs formules fébrifuges. Sédillot, *Journal général de médecine*, tome XCVII, janvier 1827, donne deux observations où ce mélange réussit d'une manière remarquable dans des cas de fièvres intermittentes rebelles.

Il est certain que l'opium et ses préparations agissent dans le traitement de la fièvre intermittente à titre de stupéfiant, et la preuve, c'est qu'on les a plusieurs fois remplacés dans ce cas par la belladone, la jusquiame, la morelle, etc.

Une médication qui vient après celle-ci par son impor-

tance, est la médication arsenicale : en usage depuis Alexandre de Tralles, l'arsenic passa chez les Arabes, puis chez les paysans lithuaniens. Fowler assure avoir guéri, par ce moyen, 160 fiévreux. Stokes, de Dublin, dit dans ses leçons de thérapeutique, que l'arsenic occupe à côté du quinquina la première place dans le traitement des fièvres d'accès. L'arsenic fut ensuite très vanté en Amérique par Barlow, et en Italie par Brera. M. Niel, médecin de Marseille, s'exprime ainsi : « Je dois avouer qu'il n'est pas de fébrifuge plus puissant que l'arséniate de soude, et dont les effets soient aussi prompts. » Gasc et Fodéré, dans la médecine militaire, avaient employé l'arsenic avec grand avantage dans les fièvres intermittentes des armées. Vaidy assure l'avoir employé utilement sur plus de 100 fébricitants. Enfin, dans ces derniers temps, M. Boudin a renouvelé l'usage de ce médicament, et dit l'avoir employé sur plus de 500 malades.

Que l'arsenic soit un bon médicament, que son administration soit sujette à des inconvénients, c'est ce qu'il n'est pas de mon sujet de discuter ici ; ce qu'il me suffit de bien constater, c'est que la propriété fébrifuge de cette substance n'est niée par personne, qu'elle a été démontrée par tous ceux qui s'en sont servis, et que les dangers qu'elle peut faire courir sont les seuls motifs pour lesquels son administration ne s'est pas étendue.

L'arsenic est donc un fébrifuge très puissant, puisqu'on le donne par centièmes de gramme. On a bien pu croire d'abord qu'il agissait comme perturbateur, en provoquant une gastro-entérite, parce que dans quelques cas il a provoqué des inflammations du tube digestif, mais cela n'a jamais été qu'accidentel ; tous les médecins qui se sont servis de ce médicament, et entre autres Biett, M. Cazenave, M. Boudin, ont bien constaté que ce n'était point en provoquant des inflammations qu'agissait l'arsenic. On sait actuellement que l'arsenic, qui est un irritant local, est par absorption le plus puissant des agents qui tuent le système

nerveux, que c'est un hyposthénisant par excellence. J'ai pu voir dans mes expériences avec quelle force les sels arsenicaux injectés arrêtent les battements du cœur, refroidissent le corps et suspendent toutes les fonctions de la vie. C'est précisément en raison de cette propriété qu'ils guérissent les maladies chroniques de la peau, et qu'on a espéré pouvoir entraver le développement des cancers; c'est également en empêchant le système nerveux hyposthénisé de remplir sa fonction pathologique, qu'ils arrêtent les fièvres intermittentes.

Après ces médications principales, viennent sur la même ligne comme adjuvants ou comme succédanés, la digitale avec laquelle M. le professeur Bouillaud a pu arrêter des fièvres, l'azotate de potasse que j'ai, dans un autre travail, fait connaître comme fébrifuge, l'émétique à petite dose, qui entre dans la célèbre potion fébrifuge de Peysson, l'acide cyanhydrique qu'on fait entrer avec avantage dans les compositions fébrifuges, et enfin le chloroforme dont M. le docteur Delioux, de Rochefort, vient de faire connaître les propriétés fébrifuges : or, toutes ces substances sont des agents dépressifs de la vie, toutes attaquent le système nerveux ou le cœur, et tendent à détruire leur puissance vitale. Le chloroforme et l'acide cyanhydrique, entre autres, ont cette propriété à un degré assez éminent pour pouvoir servir de type. Je pense qu'on peut ranger dans cette classe les sels amoniacaux, dont l'action fébrifuge vient d'être de nouveau préconisée, et dont l'action physiologique n'a pas encore été complétement étudiée.

Quant aux autres médicaments, tels que les plantes, extraits, décoctions et poudres amères qui agissent comme toniques, ils sont à peu près abandonnés, et, en tout cas, ils n'ont qu'une valeur très inférieure à celle des stupéfiants.

Si j'ai démontré que le quinquina n'arrête les fièvres intermittentes simples qu'en stupéfiant le système nerveux, il sera bien plus facile de constater l'existence de ce mode

d'action dans l'arrêt des fièvres intermittentes pernicieuses; dans ces maladies, en effet, outre la fonction générale de la fièvre, il existe un travail particulier de congestion ou d'inflammation, qui se fait sur un ou sur plusieurs organes, au moment de l'accès. On ne comprendrait pas facilement comment un excitant pourrait empêcher une congestion inflammatoire de se faire, tandis que l'on comprend très bien comment, en paralysant une portion du système nerveux, on empêche celle-ci d'influencer les organes qui sont sous sa dépendance.

Il en est de même des névroses et des névralgies intermittentes. De quelle manière l'esprit pourrait-il concevoir qu'un tonique placé dans l'estomac ait la propriété d'entraver brusquement un travail ou une douleur situés sur un trajet nerveux ? Au contraire, on conçoit tout naturellement qu'en interrompant par un anesthésiant la communication entre un nerf et l'encéphale, on empêche celui-là de devenir douloureux et d'être un centre de fluxion.

La découverte des propriétés anesthésiantes de l'éther et du chloroforme, faite depuis que ce travail est commencé, est venue rendre la discussion de ce point plus aisée, et la preuve plus facile à faire, le quinquina étant un anesthésiant à sa manière.

Pour résumer cette discussion, je dirai donc que les alcalis du quinquina coupent les accès des maladies intermittentes, quelles que soient leur cause et leur nature, en hyposthénisant la portion du système nerveux central qui est mise en jeu dans ces accès; en mettant cette portion du système nerveux hors d'état de combiner et de conduire les actions d'ensemble nécessaires à l'exécution de l'effort synergique, autrement dit, de la fonction pathologique qui constitue un accès intermittent. Ils les coupent encore en hyposthénisant par une propriété élective, les nerfs qui président à la circulation et à la calorification.

On trouve, dans Desbois de Rochefort, une phrase qui se rapporte tellement à mon opinion, que je ne puis m'empê-

cher de la citer parce qu'elle est caractéristique. « Certains » fébrifuges, dit-il, arrêtent les accès des fièvres intermit- » tentes en contredisant le type intermittent, qui est tou- » jours nerveux. »

Avant d'aller plus loin, je dois prévoir deux objections capitales. Si l'action des alcalis du quinquina, dira-t-on, doit être considérée comme une stupéfaction du système nerveux central, pourquoi les opiacés, qui sont stupéfiants à un si haut degré, n'ont-ils pas la puissance antipériodique à un degré égal, sinon supérieur, à celle du quinquina?

On a vu plus haut que l'action de l'opium différait de celle de la quinine, et que, autant qu'on peut en juger, le maximum de l'action de l'opium paraît se passer sur le cerveau, tandis que celui de la quinine paraît se passer sur le système des nerfs ganglionnaires. Ainsi, sous le rapport du mode d'action, autant que sous celui du siége principal de cette action, ces deux substances diffèrent. L'une est destinée à adoucir, à calmer, à consoler; l'autre à prostrer et à détruire la vie dans sa source. Le quinquina est doué d'actions spéciales dont n'est pas doué l'opium; de là résulte la spécialité de son action.

La seconde objection consiste dans la petite quantité de quinine suffisante pour arrêter un accès de fièvre, quantité qui doit représenter une puissance anesthésiante bien minime. Il est, en effet, surprenant qu'une force si limitée ait un effet aussi prononcé; mais, cependant, si l'on réfléchit qu'il faut peu de chose pour arrêter un accès de fièvre simple, on s'étonnera moins de voir de petites doses de quinine avoir un effet si prononcé : un verre d'eau-de-vie, un bain chaud, la simple mise au lit, une course à cheval, une préoccupation assez vive, au moment de l'invasion de l'accès, ont bien souvent suffi à couper un accès de fièvre. La fièvre intermittente simple est une maladie très légère.

(1) *Matière médicale*, t. II, p. 141.

MM. Boudin, Maillot et Nepple ont bien prouvé que les maladies paludéennes avaient de nombreux degrés, depuis le plus fort, qui produisait le type continu, jusqu'au plus faible, qui donnait le type intermittent, c'est-à-dire presque rien.

Du reste, cette facilité qu'a la fièvre, de céder à la plus simple médication, qui est la circonstance à laquelle on doit tant d'innocents fébrifuges, cette facilité, dis-je, disparaît bientôt, quand on passe des localités telles que Paris, où presque tout guérit la fièvre, à des climats plus froids ou plus chauds. Là, ces maladies devenant plus intenses, la dose de quinine doit être plus élevée ; et enfin, quand on arrive aux fièvres des pays chauds, aux intermittentes pernicieuses, alors les doses du médicament doivent être plus élevées et être portées jusqu'au quintuple.

En définitive, un accès de fièvre intermittente simple et faible, étant la maladie la plus légère de toute la pathologie, il n'est pas extraordinaire qu'il faille peu de chose pour l'arrêter.

Ainsi considéré, le quinquina n'est, en quelque sorte, qu'un remède palliatif ; son unique effet est d'arrêter la manifestation de la maladie, sans agir ni sur sa cause matérielle, ni sur la modification organique qui l'a provoquée ou qui l'entretient : c'est une vérité reconnue depuis longtemps. Ici je citerai encore Desbois de Rochefort (1) : « Les » fébrifuges spécifiques sont des agents qui, sans attaquer » la cause matérielle de la fièvre, peuvent en arrêter les » accès. » Tous les pathologistes qui ont bien étudié le quinquina, entre autres Voulounne et MM. Trousseau et Pidoux, n'ont pas eu un autre sentiment.

A titre de palliatif, le quinquina est un moyen suffisant et dont l'action est prompte. Aussi, règle générale, quand, au bout de quelques jours, le quinquina ne produit pas d'effet, il faut en augmenter la dose, et si, la dose portée

(1) Desbois de Rochefort, *Matière médicale*, t. II, p. 141.

au degré que la prudence veut qu'on ne dépasse pas, l'effet est encore insuffisant, il faut cesser la médication par le quinquina et la remplacer par une autre : bien entendu que les complications qui pourraient empêcher cette action de se produire auront été préalablement écartées.

Quoique palliatif, le quinquina produit des effets curatifs dans les circonstances suivantes, qui heureusement sont les plus fréquentes.

1° Le plus ordinairement, dans les pays non marécageux, la cause de la maladie intermittente a été passagère, ou bien elle a eu peu d'intensité et le quinquina a produit sur e système nerveux central, une hyposthénisation suffisante pour le rendre insensible pendant quelque temps à l'action le la cause ; alors l'accès intermittent ne se produit plus, et e malade est guéri avec quelques doses de sulfate de quinine. C'est là le cas le plus fréquent pour les fièvres des pays non marécageux, ou pour celles des pays marécageux les climats tempérés; c'est aussi ce qui a presque toujours ieu pour les névroses et pour les névralgies.

2° Mais si la cause de l'état intermittent a plus d'intensité, si le sujet atteint de fièvre intermittente reste dans e lieu où la fièvre aura été contractée, si la nocivité paludéenne de ce lieu a de l'intensité, alors l'effet palliatif du uinquina pourra encore être curatif, mais ce ne sera qu'à condition de l'emploi de doses assez élevées de sulfate de uinine et de leur usage intermittent pendant un temps ssez prolongé. Il faudra alors frapper un coup assez fort ır le système nerveux, pour amener une hyposthénisation ssez durable. Il sera, de plus, nécessaire de renouveler ette hyposthénisation de temps en temps, de manière à endre ce système insensible pendant un temps assez long l'action des causes. A ces conditions le quinquina sera ıcore curatif. Les troubles que les accès intermittents réétés laissent toujours après eux dans la constitution du ng et dans l'état organique des tissus, se dissiperont gra-ellement par la cessation des accès ; les miasmes palu-

déens absorbés seront, pendant ce temps, éliminés ; en un mot, la cachexie fébrile sera détruite, et la guérison sera parfaite. La maladie, une fois guérie, l'assuétude viendra rendre le système nerveux insensible à l'action de la cause, alors les accès ne reparaîtront plus que de loin en loin, et seulement à l'action de quelque erreur d'hygiène. Dans quelques cas, il restera un état cachectique, ou quelque trouble organique local, qui réclamera un traitement particulier, le quinquina ne suffisant plus. C'est là ce qui arrive dans les fièvres intermittentes des pays marécageux.

Le quinquina ne sera plus, au contraire, qu'un palliatif dans les cas suivants. Si la maladie intermittente est entretenue par le séjour dans un climat marécageux chaud, comme l'Italie, l'Afrique, la Grèce, ou si une lésion organique quelconque est le point de départ d'une névrose ou d'une névralgie, ou enfin si les causes extérieures de ces dernières, telles que le froid humide, les affections morales, persistent, alors le quinquina n'est plus qu'un simple palliatif ; par son effet hyposthénisant, il mettra pour quelques jours le système nerveux hors d'état de confectionner, si je puis ainsi dire, un accès intermittent, mais cet effet ne sera que passager. La cause, incessamment agissante, continuera à influencer le système nerveux, et une fois que l'hyposthénisation de celui-ci sera passée, les accès se reproduiront. L'assuétude s'établissant plus vite entre le système nerveux et le quinquina, qu'entre ce système et la cause morbide, la médication sera, comme on le dit, usée, et il faudra avoir recours à une autre.

On peut tirer de ce fait la conséquence suivante : Quand, dans une maladie intermittente, radicalement guérie par le quinquina, les causes supposées de la maladie, ou l'état organopathique concomitant, subsistent encore, on peut être certain qu'ils ne sont ni l'un ni l'autre causes de l'état intermittent. Cette règle peut être considérée comme un critérium, et je m'en servirai pour établir que les tuméfactions de la rate qu'on voit si fréquemment persister, la fièvre

étant guérie, ne sont pour rien dans la production de cette fièvre.

Ce qui précède fait comprendre jusqu'à quel point on peut compter sur le quinquina comme moyen préservatif de la fièvre intermittente.

Plusieurs médecins qui pratiquent leur art dans les pays marécageux, et l'on peut citer entre autres M. Hudellet, de Bourg en Bresse, conseillent l'emploi des alcaloïdes du quinquina pour mettre à l'abri de l'action des miasmes paludéens, et ils assurent avoir de cette manière prévenu des fièvres intermittentes.

Un fort grand nombre de médecins des lieux paludéens ne font, au contraire, aucun usage de cette propriété préservatrice, ou du moins il n'en est pas mention dans leurs écrits.

N'ayant jamais pratiqué dans les pays de marais, je ne puis juger de la chose que d'une manière théorique, mais cela me paraît suffisant.

Ainsi, supposant que le séjour dans un lieu marécageux ne doive être que d'une certaine durée, il est rationnel de stupéfier le système nerveux pendant ce temps, et de le mettre hors d'état de coordonner les actes nécessaires pour constituer un accès de fièvre ; par conséquent, le quinquina devra être utile en même temps qu'on suivra un régime tonique et qu'on prendra les précautions hygiéniques indiquées.

On trouve dans une excellente thèse, soutenue en 1852 devant la Faculté de médecine de Paris par M. Perdigeon, et dans laquelle il est question des fièvres d'accès survenues après le cathétérisme ; on trouve, dis-je, des observations qui appuient fortement cette conjecture.

Le sulfate de quinine employé comme préservatif de ces accès la veille d'un cathétérisme, paraît les avoir empêchés d'arriver, attendu qu'ils ont manqué chez des malades qui, avant qu'on eût pris cette précaution, les avaient à chaque cathétérisme.

M. Ricord, est-il dit dans cette thèse, est dans l'usage de faire précéder le cathétérisme de l'urètre chez les sujets irritables, de l'administration d'une dose de sulfate de quinine la veille du jour de l'opération, et il se loue beaucoup de cette pratique.

Mais, si le séjour dans les lieux marécageux doit être prolongé, il est de toute évidence que l'action du miasme paludéen étant également permanente, il faudrait administrer tous les jours le quinquina comme moyen préservatif, et que bientôt l'action du médicament, inférieure en puissance à celle de la cause morbifique, serait bientôt usée, et l'influence préservatrice bientôt devenue nulle.

Par conséquent, les habitants des lieux où se trouvent des marais ne trouveront aucun avantage à se servir du quinquina. On comprend alors pourquoi les médecins de ces lieux ne le prescrivent pas. On a vu plus haut que les ouvriers des Cordillères qui travaillent à la récolte des écorces de quinquina ne se donnent pas la peine de prendre de cette substance, quoiqu'ils soient pour la plupart rongés par la fièvre intermittente endémique dans ces climats.

Ces idées sur le mode d'action du quinquina ne sont pas particulières à la médication antipériodique; elles sont parfaitement applicables à d'autres médications spécifiques desquelles je dirai quelques mots pour compléter la thèse que je soutiens.

L'opium, on le sait, est le spécifique de deux maladies par intoxication qu'on rencontre très fréquemment, l'encéphalopathie saturnine et le *delirium tremens*. Il agit contre elles, comme le quinquina contre les fièvres, d'une manière héroïque; il n'attaque en rien la cause du mal. Après la chute des accidents, le plomb et l'alcool se trouvent en contact molécule à molécule avec l'encéphale, comme auparavant; mais par l'effet du narcotique, la pulpe nerveuse a été rendue insensible aux atteintes du toxique qui continue à la toucher, et ce contact se fait impunément. Si l'on cesse

l'emploi de l'opium au bout de quelques jours, les corps étrangers sont encore là, mais l'assuétude est survenue, et la pulpe cérébrale y reste indifférente; puis peu à peu le mouvement d'absorption moléculaire emporte ces corps étrangers et le malade est définitivement guéri. Si, au contraire, l'opium a été suspendu trop tôt, si l'assuétude n'est pas venue assez vite, s'il y a une nouvelle exposition à l'action des causes premières, les accidents d'épilepsie ou de *delirium tremens* se reproduisent avec la plus grande facilité; l'opium n'a été qu'un palliatif.

Là nous voyons, comme avec le quinquina, une médication agissant par la sédation du système nerveux, n'attaquant pas la cause; un palliatif amenant une guérison radicale dans certains cas, et temporaire dans d'autres cas.

Après avoir bien caractérisé l'action du quinquina, je dois en déduire les règles de la médication par cette substance, non-seulement dans les maladies intermittentes et dans les rémittentes, mais encore dans les fièvres continues, de telle sorte que la conduite du médecin pourra être dirigée par des indications aussi sûres qu'elles ont été incertaines jusqu'à présent.

Les alcaloïdes du quinquina sont la partie de cette écorce qui, de l'aveu de tous les praticiens, constitue le spécifique incontesté des affections intermittentes quelle que soit leur nature; c'est en eux que réside au premier chef la vertu hyposthénisante. Il est bien constaté que les rouges cinchoniques, les matières extractives et les principes colorants n'ont aucune action fébrifuge. Ce sont donc ces alcaloïdes qu'il faudra employer.

Quelques médecins qui pratiquaient avant la découverte des alcaloïdes du quinquina, et entre autres M. Bretonneau, de Tours, par habitude, ou peut-être par préjugé, recommandent encore le quinquina en substances, et principalement la poudre de bon quinquina. M. le professeur Trousseau, tout en admettant la propriété fébrifuge de la quinine ou de la cinchonine, paraît se servir encore volontiers de cette

poudre contre les fièvres intermittentes. Cette prédilection ne me paraît fondée sur rien de solide. Les rouges cinchoniques et l'acide kinique, par leur combinaison avec les alcaloïdes, ne font que rendre l'action de ceux-ci plus faible et plus lente, car ils n'ont par eux-mêmes aucune propriété corrective. Ces combinaisons se décomposent difficilement, lentement et incomplétement, de telle sorte que les alcaloïdes péniblement mis en liberté, se dissolvent mal dans les menstrues souvent alcalins qui se trouvent dans l'estomac. C'est là tout le secret de la douceur apparente de leurs effets, quand on emploie le quinquina à haute dose. Mais, dans les fièvres intermittentes où l'on ne doit administrer que de petites doses, loin de chercher à ralentir et à mitiger leur action, il faut, au contraire, l'activer. J'omets à dessein, l'inconvénient de se servir d'une substance dont la puissance varie de 1 à 6000, sans que celui qui l'emploie ait le moindre moyen de l'apprécier, tout le monde le devine. Il en est de même de celui de donner une poudre désagréable et fatigante pour les voies digestives, au lieu d'un sel qui n'a qu'un très petit volume.

Je n'ai point à m'occuper de la question qui intéressait si fort les médecins dans les premiers temps de l'emploi du quinquina, celle de savoir s'il faut évacuer avant cet emploi : cette question, née des théories humorales des anciens sur la nature de la fièvre, est actuellement tombée. Il est bien clair que s'il se présente des indications particulières, telles qu'un état saburral, une disposition pléthorique, une congestion partielle, il faudrait y satisfaire par les moyens indiqués, avant de recourir aux antipériodiques. Il en est de même de cette autre question, qui consistait à savoir si la fièvre, qui, selon Hippocrate, guérissait des maladies, l'épilepsie entre autres, devait être arrêtée brusquement. La seule remarque à faire à cet égard, est qu'il faut attendre que les accès de la fièvre soient bien réglés pour administrer le sulfate de quinine, excepté dans les cas graves, où le danger d'attendre l'emporte sur l'inconvénient de s'ex-

poser, faute de savoir l'heure du début de l'accès, à donner ce sel à temps inopportun.

Les circonstances qui contre-indiquent l'emploi du sulfate de quinine sont peu nombreuses et peut-être plus spéculatives que pratiques. Je ne parlerai pas de l'asthme, de la colique, des hémorrhoïdes, des fluxions, dont les anciens, jusqu'à Voulonne, tenaient un grand compte, et qu'ils regardaient, on ne sait trop pourquoi, comme un obstacle à l'emploi des fébrifuges. Je ne m'occuperai que de deux circonstances qui doivent être regardées, non comme des contre-indications, mais comme des motifs de ne donner le sulfate de quinine qu'avec prudence. La première est la disposition à la congestion cérébrale, et la très grande susceptibilité nerveuse : on a vu, en effet, que les sels de quinine déterminent en commençant un certain degré d'excitation cérébrale. La seconde est la crainte des phlegmasies du tube digestif. Celle-ci ne peut guère être actuellement invoquée, avec la connaissance qu'on a du peu de propriétés excitantes de la quinine ; cependant, s'il y avait une phlegmasie assez prononcée des voies digestives, des pilules, les lavements et les applications sur la peau permettraient d'user des sels de quinine, sans s'exposer à nuire.

Il est bien clair qu'en même temps qu'on administre le sulfate de quinine comme fébrifuge, il faut pourvoir par tous les moyens convenables, aux complications et aux diverses circonstances particulières qui peuvent se produire.

Le sulfate de quinine employé contre les maladies intermittentes ne s'administre jamais que dans l'apyrexie : c'est une règle générale qu'il ne faut jamais enfreindre, excepté dans les cas où, le danger étant imminent, le médecin, n'ayant plus que le choix des inconvénients, est obligé de se décider en faveur du parti qui lui semble le plus pressé.

Les motifs de cette conduite, que presque tous les auteurs ont fortement recommandée, sont de deux ordres.

En premier lieu, l'apyrexie est le seul moment où le sulfate

de quinine puisse développer à propos son effet hyposthénisant. La raison indique que c'est dans le moment où toute l'économie est en repos, où les absorptions ne sont pas troublées, où les organes, qui sont dans leur état d'équilibre, jouissent de toute leur susceptibilité, qu'on a le plus de chances de voir le médicament produire son effet.

Enfin, on comprend qu'il est plus facile de stupéfier le système nerveux au moment où il est dans son état normal, durant l'apyrexie, que de choisir, pour le faire, le moment du paroxysme, où l'action de ce système est considérablement exaltée.

Le second ordre des motifs qui font préférer l'apyrexie, se comprend beaucoup mieux, depuis que les effets physiologiques du sulfate de quinine sont connus.

Dans le frisson d'un accès de fièvre, il y a une dépression notable du pouls ; il est clair que si, à ce moment-là même, la quinine commençait à faire sentir son action stupéfiante, on s'exposerait à doubler les effets dépressifs et à arrêter la vie, ainsi que cela est arrivé chez des malades auxquels on a donné le quinquina, ou pratiqué une saignée, pendant le frisson. Chez ces malades, le réchauffement du corps ne s'est pas fait, le pouls a continué à se déprimer, et la mort est arrivée.

Sydenham rapporte que dans les premiers temps de l'emploi du quinquina à Londres, en 1650, on donnait ce remède peu avant l'accès. Un alderman et un apothicaire ainsi traités, étant morts brusquement pendant l'accès, le remède perdit aussitôt sa réputation.

Dans la période de chaleur, il y a le danger opposé. Pendant cette période, il existe une congestion plus ou moins vive dans les méninges, dans le cerveau lui-même, et sur la membrane muqueuse des voies digestives ; or, la quinine a précisément pour effet de déterminer au moment où elle commence à agir, une congestion passagère de la pie-mère et du cerveau. Si donc ce médicament était administré pendant la période de chaleur, l'effet du médicament et celui de

la fièvre se superposeraient, et il en résulterait des inconvénients qui iraient croissant avec la gravité de la fièvre qu'on aurait ainsi traitée. On sait, en effet, que pendant la période de chaleur il y a de la céphalalgie, des battements dans la tête, de la titubation, des vertiges, de la rougeur de la face. Or, on a vu que les premiers moments de l'action de la quinine présentaient ces mêmes phénomènes à un degré plus ou moins fort. Enfin, si peu que le sulfate de quinine excite la muqueuse des voies digestives, c'est toujours une excitation qu'il convient d'éviter au moment où cette membrane muqueuse se congestionne. On a constaté que quand on donnait le quinquina pendant la période de chaleur, on provoquait les vomissements ou la diarrhée.

L'apyrexie est donc le seul instant où les eonditions favorables se trouvent réunies.

Quant au moment précis de l'apyrexie où doit se faire l'administration du sulfate de quinine, je m'en occuperai dans la partie de ce travail qui traitera de l'administration du quinquina.

La maladie intermittente arrêtée, il faut en prévenir le retour. Le quinquina devra done être continué pendant quelque temps.

La dose devra graduellement décroître, et de plus, l'expérience ayant positivement constaté que l'effet d'une dose de sulfate de quinine de 30 à 40 centigrammes durait quarante-huit heures au minimum, on n'aura besoin de donner le quinquina que tous les deux ou trois jours, et comme il n'y a plus de paroxysmes, on le donnera au moment qui sera le plus commode pour le malade; enfin, la durée de ce traitement sera proportionnelle à l'intensité soit de la maladie intermittente, soit de la eause qui l'a produite. Ce point sera traité plus au long à l'artiele de l'administration du quinquina.

MALADIES INTERMITTENTES EN GÉNÉRAL.

Avant de traiter en particulier de chacune des espèces de maladies intermittentes, je crois devoir présenter ici quelques considérations sur leur manière d'être en général.

Les maladies intermittentes se distinguent sous le rapport de la composition, en celles qui ont une série de stades déterminés, telles sont les fièvres intermittentes légitimes, lesquelles offrent les trois stades, frisson, chaleur et sueur; et en celles qui n'ont pas de stades, ou qui ont seulement des stades incomplets, telles sont les névroses, les névralgies, les hémorrhagies, les hypercrinies.

Les premières, dont les accès ont une durée assez longue, se composent d'un ensemble assez compliqué d'actions successives; elles nécessitent pour se produire une forte intervention d'une partie très étendue du système nerveux : or, on comprend aisément qu'un ensemble aussi compliqué puisse être troublé très facilement, et qu'il suffise pour l'arrêter, d'une petite dose de substance antipériodique.

Les secondes, qui n'ont que rarement les trois stades précédents, ou qui n'en ont qu'un, et quelquefois point, se bornant à de la douleur, à quelque sécrétion anormale ou à quelque trouble nerveux, sont plus difficiles à arrêter; l'intervention du système nerveux étant souvent bornée dans leur production à un nombre très limité d'actes qui nécessitent moins d'efforts et moins d'ensemble, est bien plus difficile à troubler : aussi faut-il pour ces cas des doses de quinquina doubles ou triples des précédentes.

Sous le rapport de la régularité, la plupart des maladies intermittentes ont des époques fixes pour le retour des accès; elles ont des périodes régulières, telles sont les fièvres, les phlegmasies, les névralgies intermittentes; mais il en est, comme les névroses, l'hystérie, l'épilepsie, etc., dont la durée de l'apyrexie est complétement irrégulière, et dont

le retour des accès ne peut être aucunement déterminé d'avance.

Les premières sont faciles à arrêter, parce que connaissant le moment d'invasion de l'accès, on peut administrer l'antipériodique de manière à imprimer l'action fébrifuge sur le système nerveux au moment le plus convenable, pour y produire en temps opportun l'effet hyposthénisant.

Dans les secondes, au contraire, l'incertitude de l'époque de retour des accès, empèche de pouvoir donner le fébrifuge à temps convenable, et de s'arranger pour que le maximum de son action, qui n'a qu'une durée déterminée, se produise au moment où se prépare l'accès intermittent. Voilà pourquoi certaines névroses, l'épilepsie essentielle entre autres, offrent si peu de prise aux antipériodiques ; on ne sait jamais assez positivement dans cette maladie, le moment du retour d'une attaque, pour pouvoir donner le quinquina en temps opportun, et en espérer avec quelque raison un effet suffisant. Il faudrait pouvoir faire coïncider le maximum d'action d'une forte dose de sel d'alcaloïde, avec le moment où l'attaque se prépare à éclater. Or, comme il n'est pas prudent de prolonger au delà d'une huitaine de jours l'emploi de ces sels à la dose de 2 ou 3 grammes par jour, et qu'il est difficile de prévoir, même à huit jours près, le retour d'une attaque d'épilepsie, il en résulte que dans les cas heureux, la médication par le quinquina n'a réussi que par le fait du hasard. Cependant nombre d'auteurs en ont obtenu des succès ; il faut noter entre autres Werlhoff, L. Frank, Tissot, Baug, M. Piorry. Mais le fait le plus curieux est celui de Dumas (1), de Montpellier, ce médecin basa son traitement d'après les données qui viennent d'être émises. Ayant affaire à une épilepsie nerveuse, cet habile professeur songea à rendre régulières les attaques qui se reproduisaient assez fréquemment. Il avait observé que le punch, chez le malade en question, excitait les attaques ; il pres-

(1) *Recueil périodique de la Soc. de méd. de Paris*, t. XXXIX, p. 351.

crivit le punch, de manière à avoir une attaque tous les douze jours, qui lui parut être le type que la maladie semblait affecter. Il y réussit, et après avoir ainsi régularisé un certain nombre d'accès, il les attaqua en faisant prendre pendant chacun des douze jours d'apyrexie une dose de poudre de quinquina, qui alla en croissant d'une demi-once; jusqu'à une once, cette dernière dose était donnée le douzième jour, quelques heures avant l'accès. Peu à peu les attaques diminuèrent de force et de durée, finirent par cesser complétement; tout, jusqu'au vertige épileptique disparut.

Si donc on croyait devoir tenter la médication antipériodique, il faudrait donner le sulfate de quinine ou de cinchonine à 1 ou 2 grammes, et avoir quelque raison de croire qu'on pourra deviner l'époque du retour des accès quelques jours à l'avance, ou arriver par quelque artifice à régulariser les accès.

On doit être prévenu que cette médication peut avoir des inconvénients si elle tombe mal à propos, et qu'elle peut augmenter la force et la fréquence des attaques, comme cela est arrivé à la Salpêtrière, où elle a plusieurs fois été mise en usage.

L'hystérie prête aux mêmes réflexions : le nombre des auteurs qui ont prôné le quinquina pour arrêter les accès convulsifs de cette maladie est considérable, et tel qu'il est inutile de le citer. Mais là, comme dans l'épilepsie, les époques de retour des accès ne pouvant pas être prévues, le succès est entre les mains du hasard. Cependant comme on a plus de prise sur les accès hystériques que sur ceux de l'épilepsie, et qu'on peut en quelque sorte les provoquer à volonté, on est plus à même de régulariser les accès, pour les attaquer ensuite avec plus de chances de réussite par le sulfate de quinine. D'ailleurs, les accès hystériques sont quelquefois précédés de symptômes particuliers qui les annoncent quelques jours à l'avance. Dans ces cas, le quinquina pourrait leur être applicable.

J'ai eu l'occasion d'observer une jeune femme hystéri-

que, dont les attaques étaient provoquées par une douleur siégeant dans un point de la paroi antérieure de l'abdomen : d'abord faible, cette douleur allait peu à peu en croissant, et le troisième jour elle devenait si forte, qu'elle provoquait une attaque hystérique convulsive, laquelle semblait épuiser la maladie, car après l'attaque, la douleur était dissipée, et ne recommençait à poindre que le lendemain, pour s'accroître graduellement jusqu'à l'attaque suivante. Les attaques avaient lieu régulièrement tous les trois jours, et à une heure fixe. J'ai cru pouvoir combattre cette périodicité avec succès par le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme. La médication a été suivie avec le plus grand soin, elle a été variée autant que possible, et conduite de manière à produire le maximum d'effet dans le temps convenable ; mais malgré toute ma persévérance, je n'ai rien obtenu. Quelque temps après, les accès furent arrêtés par les applications de chloroforme *loco dolenti*. J'ajouterai que les hystériques sont les sujets qui, de tous, tolèrent le moins bien les sels de quinquina, attendu qu'ils déterminent très facilement de l'excitation cérébrale chez eux. J'engage donc à ne les donner aux hystériques qu'avec beaucoup de réserve.

Pour toutes les autres espèces d'intermittences irrégulières où le quinquina convient, on se ménagera bien plus de chances de succès en cherchant à rendre l'intermittence régulière qu'en donnant le quinquina pendant un temps prolongé.

Les alcaloïdes du quinquina ne sont point des médicaments altérants, pour me servir de l'expression des anciens thérapeutistes ; ils ne peuvent pas être administrés comme ceux qu'ils appelaient *annalia :* au bout de quelque temps d'administration, ils produisent sur le système nerveux, si on les donne à petites doses, le phénomène de l'assuétude. Si au contraire, on le donne à doses croissantes, on arrive bientôt à voir se développer des troubles cérébraux, vertiges, bleuettes, tintouins, céphalalgie, titubation, troubles qu'on

ne maintiendrait pas impunément au delà de huit à dix jours chez le même sujet.

Les effets de ces alcaloïdes à des doses de 30 à 50 centigrammes par jour, ne se superposent pas; l'effet de la dose de la veille ne s'ajoute pas à celui de la dose du surlendemain; il y a, en quelque sorte, un niveau d'hyposthénisation que n'augmentent pas leurs doses successives; il en sort d'un côté autant qu'il en entre de l'autre. La médication, par ces petites doses, est sans danger, mais elle est inefficace dans le cas où il faut une action sédative puissante.

Si l'on a recours à une médication plus énergique, à celle de 1 à 2 grammes par jour, alors les choses changent, la limite de résistance de la force nerveuse est dépassée au bout de quelque temps, et il se fait ou des congestions de l'encéphale, ou des pertes irréparables de la puissance dynamique des organes.

Aussi ce qu'il y aurait de mieux à faire, si l'on voulait soutenir pendant un temps assez prolongé une médication par le sulfate de quinine, par exemple, ce serait de ne jamais dépasser de 80 centigrammes à 1 gramme par jour, de faire prendre cette dose trois à quatre jours de suite, puis de laisser un intervalle semblable, et de reprendre ensuite, en continuant de la même manière. Mais, je le répète, cette médication n'a de chances de succès que contre des maladies intermittentes de moyenne intensité.

Entrons maintenant dans l'examen de chacune des espèces de maladies intermittentes en particulier.

FIÈVRES INTERMITTENTES SIMPLES.

Les fièvres intermittentes simples de nos climats n'ont en général besoin d'aucune préparation préliminaire pour être traitées par le sulfate de quinine. Aussitôt qu'elles sont reconnues, aussitôt que le temps d'apyrexie et que l'heure de l'arrivée de l'accès sont bien déterminés, il faut donner le

fébrifuge à une dose moyenne, qui variera de 30 à 50 centigrammes.

On croyait autrefois qu'il fallait toujours donner le quinquina à doses très élevées.

Torti faisait consommer aux malades de six gros à une once (de 24 à 32 grammes) de poudre de quinquina; 8 grammes étaient destinés à arrêter l'accès et le reste à prévenir les récidives. Le traitement devait durer de quinze à vingt jours.

Sydenham employait quatre onces (120 grammes) de poudre de quinquina mise sous forme d'opiat; 24 à 30 grammes servaient à arrêter l'accès prochain, et le reste à prévenir les récidives. Le traitement durait trois semaines.

Le célèbre Talbot, ce médecin anglais si connu par l'achat que Louis XIV fit de sa recette, employait sept à huit litres d'un vin de quinquina fait avec 25 grammes environ de poudre par litre (200 grammes en tout); un litre étant nécessaire pour arrêter le premier accès, et le reste servant à prévenir les récidives. Le traitement devait durer un mois.

Lieutaud dit qu'il faut près de deux onces (64 grammes) de quinquina; 16 grammes devant arrêter l'accès, le reste devant servir à prévenir les récidives. Le traitement devait durer quinze à vingt jours.

D'après Desbois de Rochefort, il faut donner le quinquina aux doses d'une demi-once à deux onces (de 26 à 64 grammes).

Tout cela équivalait approximativement à des doses de 3 à 6 grammes de sulfate de quinine.

On voit combien ces données étaient peu précises, et si l'on compare ces prescriptions avec ce qui se fait de nos jours. On voit combien la thérapeutique s'est perfectionnée. Actuellement la science est tellement avancée, que le médecin doit pouvoir unir la certitude de la médication à l'économie dans les moyens mis en usage. Il doit donc s'ar-

ranger de manière à arrêter la fièvre au premier accès qu'il attaque, et à n'employer pour cela que la quantité de quinquina rigoureusement nécessaire.

En effet, actuellement on n'administre guère, comme dose moyenne, que de 25 à 40 centigrammes de sulfate de quinine pour arrêter un accès ordinaire, et l'on répète cette dose de trois à six fois en tout, pour prévenir le retour des accès.

Il y a bien longtemps que M. Magendie, dans son formulaire, et feu M. Husson, à l'Hôtel-Dieu, n'en employaient que 25 centigrammes.

Il est bien évident que ces chiffres doivent varier suivant diverses circonstances.

1° Suivant les lieux. Dans les climats non marécageux, de 30 à 40 centigrammes de sulfate de quinine suffisent pour arrêter un accès ordinaire.

Dans les pays marécageux ou dans les pays chauds, la dose devra être de 40 à 60 centigrammes. Cependant, on trouve dans la *Revue médicale* de 1854, que M. Hudellet, médecin à l'hôpital de Bourg, en Bresse, traite avec succès les fièvres au moyen de doses de 30 à 40 centigrammes de sulfate de quinine ou de cinchonine.

Enfin, dans les localités marécageuses des pays chauds, tels que l'Afrique, l'Italie, la Grèce, etc., il faut aller jusqu'à 1 gramme par jour. On voit néanmoins dans le *Bulletin thérapeutique* que M. Bartella, médecin des Maremmes en Toscane, ne donne que des doses de 60 à 80 centigrammes.

2° Suivant le type de la fièvre. Les doses ont besoin d'être moins fortes dans les quotidiennes, et plus fortes dans les fièvres quartes. Cependant, quand l'apyrexie dans une quotidienne est fort courte, la dose du fébrifuge doit être plus forte.

3° Suivant l'intensité du paroxysme fébrile. La dose devant toujours être en proportion des accidents, M. le professeur Piorry pense qu'on doit régler les doses d'après le

volume de la rate; mais comme ce volume est habituellement en raison de l'intensité de la fièvre, il n'en résulte pas une indication nouvelle.

4° Enfin, la résistance que la fièvre a opposée à un traitement antérieur doit être une raison d'élever les doses à un chiffre assez fort.

J'indiquerai plus loin comment l'administration du sulfate de quinine doit être conduite; ici je ne pose que des règles générales, les détails viendront après.

Lors des récidives, on n'a plus besoin d'avoir recours, quelle que soit la fièvre, qu'à de petites doses de 25 à 30 centigrammes, attendu qu'il a été bien constaté que ces doses sont suffisantes.

Voulonne, que je me plais à citer, et que j'engage beaucoup à lire, malgré les idées ontologico-métaphysiques qui règnent dans son ouvrage, Voulonne, dis-je, fait la remarque que dans les fièvres véritablement à quinquina, à mesure que les récidives se multiplient, à mesure aussi, il ne faut plus, pour les arrêter, que des doses de plus en plus faibles de quinine; tandis que dans les maladies où le quinquina n'est plus que secondaire, comme dans la fièvre de suppuration, dans la fièvre hectique amphimérine des phthisiques, chaque fois qu'on est obligé de rendre le quinquina, il faut en augmenter les doses.

La fièvre arrêtée, si la cachexie fébrile subsiste, c'est alors l'affaire des martiaux, des amers légers, du vin, et d'une bonne hygiène.

HYPERSPLÉNOTROPHIE.

Nous voici arrivés à un point assez obscur, assez contesté, nais que j'espère élucider, avec l'aide des faits à présent :onnus, de l'expérience qui a parlé et des idées qui vienient d'être émises. Il s'agit des hypersplénotrophies, pour ne servir du langage du professeur à qui l'on doit d'avoir

fait avec une persévérance remarquable des travaux sur cette matière, M. Piorry.

Le fait du gonflement de la rate, après les fièvres intermittentes, est d'observation fort ancienne. Dans les idées humorales d'alors, cela s'appelait le gâteau de la fièvre. Il était naturel que dans les premiers temps de l'emploi du quinquina, on ne manquât pas, avec une semblable théorie, d'accuser ce médicament de provoquer ces engorgements. Le temps a fait justice de ces très partiales opinions; mais, néanmoins, quoique l'idée fût tombée, l'effet en subsistait toujours : on admettait bien que le plus souvent le quinquina, en guérissant la fièvre, guérissait aussi les tuméfactions de la rate, mais on ne croyait pas que son influence allât plus loin, et l'on ne supposait pas que la fièvre étant guérie, on dût encore attaquer ses conséquences avec le quinquina. La chose cependant a dû être faite, car il y a çà et là, dans les annales de la science, des faits qui prouvent qu'elle avait réussi; mais ces succès étaient isolés, et le courant de l'opinion leur était contraire. Il est probable que le quinquina avait alors été employé, soit à trop petites doses, soit avec trop peu de persévérance. En 1821, lors de la découverte de la quinine, M. Bally, homme qui avait longtemps et habilement manié le quinquina, pensa qu'ayant entre les mains une arme plus puissante que celles qu'on avait auparavant, il pourrait combattre les engorgements de la rate, suite de fièvre, avec plus de succès qu'on ne l'avait fait jusqu'alors. Il donna le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme au moins par jour, et il eut la satisfaction de voir sa tentative couronnée de succès. Depuis ce moment, la chose est passée en pratique, et il est maintenant établi que les engorgements de la rate doivent se traiter par le sulfate de quinine à dose de 1 gramme par jour. M. Piorry est venu confirmer cette pratique, en la rendant rationnelle. Il a, comme on le sait, constaté que, sous l'influence de la quinine, la rate éprouvait un retrait.

Ce retrait est admis par tous les médecins, mais comme se

faisant graduellement, et comme mettant à se compléter, depuis un laps de trois à quatre jours, jusqu'à celui de plus d'un mois.

Il se produit, en général, d'une manière assez sensible pour qu'en vingt-quatre heures on puisse constater une différence notable; mais il ne se fait pas brusquement quelques secondes ou quelques minutes après l'ingestion d'une dose de sel de quinine, ainsi que M. Piorry pense l'avoir prouvé. Il est probable que la tuméfaction de la rate est un effet de la fièvre, et que sa diminution n'est pas un effet d'absorption générale. C'est un résultat direct, soit de l'influence de l'estomac sur la rate, soit du passage de la quinine de l'estomac à la rate, par les vaisseaux communs à ces deux organes.

J'appuie mon opinion sur les motifs suivants :

Aucune des substances fébrifuges, telles que les opiacés, l'arsenic, le nitre, la digitale, etc., n'a d'influence bien prononcée sur la tuméfaction de la rate ; aucune d'elles ne peut servir à détruire cette tuméfaction quand elle persiste seule ; par conséquent, ce n'est point par l'intermédiaire du système nerveux qu'on peut agir sur ces tuméfactions. Si la quinine agissait par une influence générale, des lavements, des frictions pourraient être utiles ; or, le contraire a été constaté par M. Bally. M. Piorry lui-même déclare qu'il a inutilement cherché à constater la diminution brusque de la rate après les lavements de quinine, si ce n'est une fois après un lavement de 50 centigrammes de sulfate de quinine. Or, je ferai observer que s'il est constaté que des doses de 1 gramme de sulfate de quinine portées dans l'estomac aient été reconnues nécessaires pour agir sur la rate, les doses de 50 centigrammes portées sur l'intestin, où, comme je le démontrerai, l'absorption, bien que rapide, est fort incomplète, doivent à plus forte raison être insuffisantes ; aussi, jusqu'à plus ample informé, je persiste dans mon opinion, et j'admettrai, parce que les faits le prouvent, que cette action est spéciale à la quinine, et qu'en outre elle est locale.

Le traitement par le quinquina ne peut convenir qu'à l'hypersplénotrophie, et non aux productions hétérologues qui se seraient développées dans la rate.

Le sulfate de quinine, à la dose de 80 centigrammes ou de 1 gramme par jour, pourra n'être donné que tous les deux jours, et même l'administration devra en être suspendue de temps en temps. On peut, sur la fin du traitement, ainsi que je l'ai fait souvent avec succès dans ces cas, n'employer que des doses de 30 à 40 centigrammes, mais alors il les faut donner en solution et les faire ingérer dans un court espace de temps.

L'observation a constaté, d'après les recherches de M. Nonat, et d'après des faits indiqués par M. Valleix, que les applications de ventouses scarifiées ou de sangsues au niveau de la rate étaient un puissant auxiliaire du sulfate de quinine.

FIÈVRES INTERMITTENTES PERNICIEUSES.

S'il est pour le médecin un spectacle qui le venge du pyrrhonisme des détracteurs de la science médicale, c'est celui du traitement des fièvres pernicieuses. Voici une maladie qui saisit au milieu de la plus belle santé, et qui, en un petit nombre d'heures, conduit aux portes du tombeau ceux qu'elle atteint. Mais il existe un médicament qui n'offre aucun rapport connu avec cette maladie, qui paraît même lui être incompatible; un homme de génie, Torti, y découvre des relations qu'on ne soupçonnait pas (ces relations sont tout simplement la vertu antipériodique). Il donne le quinquina, et la maladie est guérie en aussi peu de temps qu'elle en avait mis à se développer (1).

(1) Le lecteur regarderait probablement comme une regrettable lacune de ne pas trouver, dans un ouvrage de la nature de celui-ci, la relation faite par Torti du cas à l'occasion duquel il imagina la méthode de l'administra-

Lautter dit que s'il est une maladie dans laquelle le médecin soit l'arbitre de la vie et de la mort, c'est sans contredit

tion du quinquina à dose élevée dans les fièvres pernicieuses. J'en donne donc ici la traduction littérale.

L'honorable comte Bailardini de Nogarola, préfet du palais de notre sérénissime duc, âgé de cinquante-trois ans, d'un tempérament sanguin, d'un certain embonpoint, sujet à la goutte et à des suintements périodiques de flux hémorrhoïdal, fut pris, vers la fin du mois d'août de l'année 1695, d'une fièvre intermittente quarte; il avait alors un léger flux hémorrhoïdal.

Appelé pour le visiter, je ne trouvai rien d'extraordinaire; la maladie marchant convenablement et le flux hémorrhoïdal continuant à donner à degré modéré. Il n'y avait donc rien à faire d'important. Aussi me bornai-je à prescrire, pour le matin, un léger bouillon aux herbes, et pour la journée, une émulsion de semences de melon, additionnée d'une pincée de corne de cerf pulvérisée, laquelle devait être prise au moment de l'accès; puis un lavement émollient, afin de rendre le ventre libre.

J'avais pour but de faire supporter doucement et sans grands remèdes une fièvre qui, je l'espérais, se maintiendrait dans de justes limites, quant à son intensité, mais que je prévoyais être destinée à avoir une longue durée. Mon intention était d'administrer le quinquina pour la couper, après que j'aurais vu passer quelques accès. Je ne voulais pas que l'automne, qui était proche, se joignant à l'intumescence déjà existante de la rate, rendît la fièvre difficile à guérir pendant l'hiver. Néanmoins, il fallait, avant tout, observer les effets de l'équinoxe dans lequel nous allions entrer.

Au 17 septembre, six accès de fièvre avaient eu lieu, et le lendemain devait arriver le septième accès; mais ce même 18 apparut un accès qu'on n'attendait pas.

Le 19, apparition d'un nouvel accès.

Le 20 au matin, il existait encore quelques traces de l'accès de la veille, le flux hémorrhoïdal avait notablement diminué, et le malade lui-même assurait qu'il sentait déjà les indices à l'aide desquels il reconnaissait l'arrivée d'un accès de fièvre pour l'après-midi.

Je fis administrer un lavement de lait sucré, et j'ordonnai une saignée du bras de dix onces.

En effet, dans l'après-midi, vers la vingtième heure (*a*) (vers deux heures), arriva l'accès que le malade avait prévu. Le mouvement fébrile se continua le 21 et le 22; de sorte qu'il n'y avait plus de doute pour moi que je n'eusse affaire à une triple quarte. Comme cette fièvre suivait une

(*a*) En Italie, les heures se comptent à partir du moment où l'on sonne l'Angelus, qui est ordinairement six heures du soir, les dix premières heures sont les heures de la nuit, les autres sont les heures du jour.

la fièvre pernicieuse. Torti ajoute que dans la guérison des maladies ordinaires, le médecin est le ministre de la nature,

marche régulière, quoique les paroxysmes en fussent un peu plus longs et eussent quelque retard, je m'en tins à la même médication, me bornant à ajouter du sel de prunelle au bouillon aux herbes du matin, afin de remédier à une légère diminution dans la quantité des urines.

J'espérais, en suivant cette conduite, être assez heureux pour calmer l'ennemi, n'avoir pas besoin d'administrer des remèdes plus forts, qui, selon moi, l'auraient irrité, et passer ainsi les variations du temps de l'équinoxe.

Le 23, sixième jour depuis que la fièvre avait pris le type de triple quarte, arriva par hasard le docteur Davini, qui avait quelques affaires de municipalité à traiter avec le malade. Je saisis avec plaisir cette occasion de m'adjoindre un collègue pour diriger le traitement, et après avoir conféré quelques instants ensemble, il fut résolu qu'on ne changerait rien au traitement.

A ce moment, c'est-à-dire vers la vingt-deuxième heure (quatre heures de l'après-midi), arrive, en notre présence même, un accès précédé par un frisson moins fort que de coutume. Pendant cet accès, le malade eut un peu de rêvasserie (à ce que me dit le lendemain son épouse, femme très vigilante), accident qu'il n'avait jamais éprouvé dans aucune de ses maladies antérieures. En même temps, il y avait eu du tremblement des membres et de la tête, ainsi que de la perte de la mémoire, même pour les choses qui venaient de se passer.

Ces symptômes me préoccupèrent vivement, aussi fis-je appeler de nouveau mon collègue le docteur Davini; nous eûmes une nouvelle consultation, de nouveaux médicaments furent prescrits, d'autres furent ensuite proposés, puis rejetés, comme c'est l'usage quand il n'y a rien d'absolument déterminé.

Malgré tout cela, le 24, vers la vingt-quatrième heure (six heures du soir), l'accès revint; il ne fut point accompagné de rêvasserie, comme le précédent, mais il y eut un assoupissement tellement profond, qu'on ne pouvait qu'avec beaucoup de difficulté en tirer le malade, soit en lui parlant, soit en le secouant. Il oubliait de boire et d'uriner, quoiqu'il eût, l'instant d'avant, demandé soit le verre, soit le pot de nuit, et il laissait échapper l'un et l'autre de ses mains aussitôt qu'il les avait pris.

Le 25, il fut confessé, et dans l'après-midi, longtemps avant le moment où l'accès devait arriver, il y eut une augmentation notable du tremblotement des membres, il s'y joignit du hoquet. (Ce jour correspondait aux jours des accès de la fièvre quarte primitive.)

Ces accidents nous firent nous demander s'il ne serait pas convenable d'appliquer soit des sinapismes, soit des vésicatoires, sur les parties qui, chez

mais que dans les fièvres intermittentes il en est le maître.
Ce genre de fièvre, qui est presque exclusivement le propre

lui, étaient ordinairement atteintes par la goutte. Après y avoir bien réfléchi, nous nous décidâmes pour les sinapismes, lesquels furent appliqués le soir.

Mais, vers la troisième heure de la nuit (neuf heures du soir), la fièvre revint, précédée par un frisson léger, quoique appréciable. Le malade tomba dans un coma si profond, qu'il ne faisait plus aucun mouvement, et avait l'air d'un cadavre. Pendant plusieurs heures, nous ne pûmes le tirer de cet état, quelques douleurs que produisissent les applications que nous faisions sur ses membres. Il était les yeux fermés, sans mouvement, sans pouls, et lâchant de temps en temps les urines involontairement. Cet état se prolongea pendant plusieurs heures, qui nous parurent très longues.

A la fin, à force de frictions rubéfiantes, de ligatures, de ventouses, de vésicatoires, incessamment appliqués sur ses membres; à force de faire respirer de l'esprit de sel ammoniac et de faire avaler des gouttes d'esprit de corne de cerf, l'accès étant près de sa terminaison, le malade sortit graduellement de cet état, et à l'arrivée de l'aurore, il était capable de recevoir le saint sacrement de l'eucharistie.

Le 26 au matin, il y eut une légère rémission de la fièvre et des accidents qui l'accompagnaient; néanmoins, la somnolence et les hoquets persistaient. La maladie tendait rapidement à passer de l'état d'intermittente continue, à celui de fièvre continue véritable et essentielle, car les paroxysmes empiétaient constamment les uns sur les autres.

En raison de cette diminution des accidents, une seconde saignée du bras fut prescrite et pratiquée en plusieurs fois.

Cette saignée venait d'être faite, et elle avait été bien supportée, lorsque, par les ordres du sérénissime duc, qui tenait beaucoup à notre très excellent malade, arriva à Bologne le docteur Galeoti Manzi, autrefois professeur à l'archilycée national. Nous le mîmes au courant de ce qui s'était passé, et après avoir approuvé ce que nous avions fait, il nous proposa le sel de vipère, l'esprit de suie et autres choses semblables, dans le but de prévenir ou d'arrêter l'accès prochain de coma.

Ces moyens furent aussi inefficaces que l'avaient été les précédents, car peu de temps après leur administration, et bien avant l'heure accoutumée de l'accès, la tête commença à se prendre, le malade, qui parlait avec assez de facilité, se tut et tomba dans un coma profond et continu; il était sans mouvement, excepté quand survenait le tremblement convulsif qui le prenait de temps en temps et le réveillait. Sa respiration était entrecoupée par un hoquet fréquent et très incommode.

Les choses restèrent dans cet état jusqu'à la vingt-troisième heure du

des climats chauds et marécageux, est fort rare dans les climats tempérés et dans les lieux non marécageux. Il pa-

jour (cinq heures du soir). A ce moment, il y eut une sorte de frissonnement précurseur d'un nouvel accès.

Nous prescrivîmes, sans compter sur le moindre effet, un julep avec les perles et le bézoard, qu'on ferait prendre jusqu'à la cinquième heure de la nuit (onze heures du soir), pendant que le malade pouvait encore avaler.

L'accès ne revint pourtant pas comme nous le craignions à la vingt-troisième heure du jour (cinq heures du soir); il ne parut que vers la quatrième heure de la nuit (dix heures); il fut annoncé par un léger refroidissement des extrémités et par la concentration du pouls; puis arrivèrent tous les accidents, plus forts qu'auparavant, et surtout le coma et le hoquet.

L'accès fut si grave, si effrayant, et les signes de la mort prochaine furent tellement évidents, qu'on appela un prêtre de l'église voisine pour administrer le malade. Le cas paraissait tellement pressant, que le prêtre remplit les fonctions de son ministère avec la plus grande hâte, craignant à chaque instant de voir le malade mourir avant la fin de la cérémonie.

Cependant, celui-ci résista, et il demeura jusque vers la neuvième heure de la nuit (trois heures du matin) dans cet état d'agonie; puis, il commença à faire quelques mouvements, à donner signe de connaissance, et alla, quoique à grand'peine, jusqu'au jour.

Le 27 au matin, lors de notre visite, vers la quatorzième heure du jour (vers les huit heures), nous vîmes qu'il n'était pas capable d'avaler quelques cuillerées de ce julep aux perles qu'il aurait dû prendre dans le courant de la nuit, et voyant avec quelle force et avec quelle rapidité s'accroissait la fièvre, ainsi que la léthargie, les hoquets et les mouvements convulsifs qui s'y joignaient, il n'était que trop évident pour moi qu'il se préparait un nouvel accès. Celui-ci avait déjà pour précurseur la respiration stertoreuse, le clignotement des yeux et les soubresauts dans les membres.

Il fut à ce moment bien établi qu'il ne restait plus aucun espoir, et que l'accès futur, quelle que fût l'heure de son arrivée, serait le dernier, bien que d'après nos calculs cet accès, qui appartenait à la fièvre quarte simple, ne devait point arriver le jour du plus fort accès, mais bien la veille, jour qui correspondait à celui de la métamorphose.

En définitive, quelle que fût cette correspondance, il paraissait tout à fait impossible que le malade pût éviter l'accès qui allait arriver, et échapper à la mort pendant l'accès suivant.

Comme les paroxysmes allaient chaque jour en augmentant d'intensité, il n'y avait plus moyen de retrouver l'ordre des accès de la fièvre quarte.

raît être le résultat de l'action de miasmes paludéens fort actifs. On le reconnaît à l'apparition brusque de phéno-

Tout ce qu'on pouvait reconnaître était que chaque accès nouveau était plus fort que celui qui l'avait précédé.

Nous laissâmes donc aux assistants le soin de refociller le malade par les cuillerées de bouillon qu'on pourrait lui faire prendre, et nous nous éloignâmes, unanimes dans notre pronostic funeste que la mort était prochaine, et qu'elle aurait probablement lieu vers le milieu de la nuit.

Le docteur Manzi, craignant même que l'événement fatal n'arrivât encore plus tôt, insista pour qu'on fît connaître notre pensée au sérénissime duc, et se regardant comme inutile à Modène, il fit demander une voiture à quatre chevaux, afin de pouvoir être rendu dans la journée à Bologne. Il était tellement convaincu que notre malade mourrait très prochainement, qu'ayant, à moitié chemin, fait rencontre d'un gentilhomme qui revenait à Modène et qui lui demandait des nouvelles du comte de Nogarola, il lui avait répondu que si par hasard il n'était pas encore mort à l'heure où il lui parlait, il le trouverait assurément mort lors de son arrivée à Modène, tant il se croyait sûr de l'exactitude de son pronostic.

Pendant qu'on disposait la voiture, nous nous tînmes quelque temps avant de nous séparer, pour remplir nos devoirs, dans le lieu où s'était faite la consultation. Profondément affecté de voir périr cet estimable comte pour lequel j'avais un grand attachement, toutes sortes de pensées me traversaient l'esprit, en réfléchissant à ce qui pouvait le sauver, lui qu'une fièvre quarte tuait peu à peu, et qu'une dose de deux gros d'écorce du Pérou, si elle eût été donnée quelques jours auparavant, à la manière accoutumée, aurait infailliblement préservé de la mort.

Le cas d'Octave Maselli, duquel il est question livre Ier, chapitre x, histoire 18, me revenait surtout à l'esprit. Je me disais: Quelque désespéré que paraît être et qu'est réellement l'état de notre malade, il en réchapperait comme l'a fait Maselli, qui à la vérité était moins gravement pris que lui, mais qui suivait la même voie. Certainement, me disais-je, il en réchapperait, ou pour le moins on prolongerait sa vie, si l'on pouvait prévenir ou seulement diminuer notablement l'accès prochain; car après avoir amoindri cet accès on aurait gagné du temps, et l'on se trouverait en mesure de combattre les accès subséquents et les accidents desquels ils s'accompagnent.

J'avais vu pareille chose arriver, il y a dix-sept ans, chez un malade gravement atteint.

En suivant ces idées dans mon esprit, je me disais encore, que même dans les cas où la fièvre intermittente a pris depuis peu le type continu, est devenue aiguë, maligne et dangereuse tout en conservant son caractère

mènes graves siégeant le plus ordinairement dans les centres nerveux, tels que le coma, le délire, les convulsions,

primitif de périodicité, il suffit du quinquina s'il est donné à temps, et si le malade peut en prendre une quantité suffisante pour arrêter la maladie, en raison de sa propriété particulière, ainsi que je l'avais vu chez le malade duquel il vient d'être question.

Quant au temps, j'avais constaté par expérience que toutes les fois que j'avais fait prendre une dose de deux gros de quinquina au commencement de l'accès, celui qui lui correspondait était seul arrêté.

Par conséquent, je savais positivement que dans les fièvres, soit tierces, soit quartes, qu'elles fussent simples, doubles ou triples, il fallait au moins l'intervalle qui existe entre deux accès correspondants pour que le quinquina pris à dose ordinaire pût produire son effet.

Quant à faire prendre une quantité suffisante de cette substance, comme je reconnaissais la difficulté notoire d'administrer à notre malade des cuillerées d'une liqueur quelconque, qui n'aurait même pas de mauvais goût, à quoi ne devais-je pas m'attendre quand il s'agirait de lui faire prendre une quantité assez considérable d'une poudre de saveur nauséeuse, délayée dans une assez notable quantité de liquide? Je parais à la première difficulté, celle du temps, en songeant que probablement une plus grande quantité d'écorce du Pérou, promptement introduite dans l'estomac, ferait en peu de temps ce qu'une quantité modérée aurait mis un temps plus long à faire.

Quant à la seconde difficulté, celle de la dose, tout en reconnaissant qu'elle croissait avec la quantité du remède à ingérer, je me disais que si j'arrivais à extraire, au moyen d'un menstrue quelconque, une sorte de teinture équivalant à la quantité de poudre de quinquina nécessaire pour arrêter un accès, je pourrais administrer, sous un petit volume, un remède qui aurait la force de six ou huit gros de poudre de quinquina. Cette dose, facile à faire prendre en peu de temps, pourrait agir sur l'accès que le malade allait bientôt avoir et prolonger la vie jusqu'au lendemain.

Je songeais, en outre, que si le remède venait à avoir la puissance de reculer le danger de la veille au lendemain, il l'aurait probablement aussi pour la reculer du lendemain au jour suivant, et ainsi de suite, tant qu'on continuerait l'usage convenable du remède.

Ayant pris la résolution de faire l'application de ces idées, si mes collègues y consentaient, je leur fis part de ce à quoi j'avais songé, tout en protestant que je ne fondais aucun espoir sérieux sur la tentative que je proposais, mais que je le faisais, afin qu'après la mort d'un homme auquel j'étais si attaché, il ne me restât pas le regret de n'avoir pas communiqué à mes confrères une pensée dont le résultat serait probablement nul, mais qui au moins ne serait pas de nature à nuire. J'ajoutai que ce n'était pas

une céphalalgie atroce, un état algide; ou bien à des signes de congestion vers les viscères, à des pneumo-

l'art qui me dirigeait dans cette proposition, attendu qu'il n'avait là plus rien à faire, mais seulement un sentiment d'attachement qui me portait à proposer peut-être aveuglément des choses qui, selon toute probabilité, seraient inutiles.

Mes collègues me demandèrent comment, dans ce cas particulier, je mettrais en pratique les idées générales et fort spécieuses que je venais de leur présenter, comment je composerais cette sorte de teinture de quinquina, et surtout si j'avais vu ou lu qu'en pareille circonstance on eût déjà fait quelque chose de semblable.

Je leur répondis que je n'avais pas encore suffisamment songé à la manière dont je m'y prendrais, que cependant j'avais déjà quelque chose d'arrêté dans la pensée sous ce rapport. Je convins avec eux que je n'avais ni observé, ni trouvé dans les livres rien de ce que je leur proposais. J'ajoutai, cependant, que dans ma jeunesse j'avais observé sur un malade quelque chose d'assez semblable à cela, par l'effet d'une dose de deux gros de quinquina. J'avouai que le cas actuel était beaucoup plus grave que celui que j'avais vu, qu'il était désespéré, que je n'en attendais rien, et que je ne faisais qu'exprimer le désir qu'on me permît de tenter une chose qui était rationnelle et qui avait été couronnée de succès dans une circonstance à peu près analogue. Je les assurai d'ailleurs que si la tentative que je leur proposais leur paraissait téméraire et dangereuse, je m'en abstiendrais volontiers, attendu que je supposais bien qu'avec l'événement fatal qui ne pouvait manquer d'avoir bientôt lieu, j'attirerais sur moi sinon la calomnie, du moins le ridicule.

Le docteur Manzi, qui parla le premier, adopta ma proposition, tout en pensant comme moi, que quelque diligence qu'on mît à faire la tentative proposée, celle-ci serait inutile et sans résultat favorable; comme la chose pressait, il m'engagea à m'en occuper sérieusement, puis il nous quitta.

Le docteur Davini m'accorda également son consentement, mais en me remettant la charge de conduire moi-même la médication, et en me promettant son concours comme auparavant, tant que le malade vivrait.

J'allai de suite chez le pharmacien, où je fis promptement faire une teinture concentrée avec une demi-once de quinquina mis au bain-marie, dans du vin de Malvoisie.

Cette liqueur, terminée par une forte expression de l'écorce, et réduite à un très petit volume, fut, malgré cela, très difficilement prise le 27, vers midi. On fut obligé d'ouvrir avec force la bouche du malade et d'y injecter le liquide.

Environ une heure après, le comte de Nogarola commença à parler par

nies, à de la cardialgie, à des flux diarrhéiques et cholériques, à des hémorrhagies, etc. Ces accidents paraissent le plus souvent du second au troisième accès. Quelquefois pendant l'apyrexie, le malade est assez bien pour pouvoir se lever, il n'existe presque aucun trouble morbide, et tout porte à croire que les congestions qui se font vers les viscères se dissipent soit complétement, soit en grande partie, pendant ce temps. Leur type est ordinairement tierce ou double tierce. A l'autopsie on rencontre

mots entrecoupés; que cette amélioration fût due au vin ou bien au quinquina, cela ne m'en donna pas moins du courage pour continuer de chercher avec plus de force encore à arrêter l'accès prochain.

Je fis donc faire une nouvelle teinture avec une once de quinquina, qui fut arrosée d'esprit-de-vin, et mise dans une quantité suffisante de vin de Malvoisie; on fit une simple infusion avec forte expression, de manière que la liqueur fût trouble et aussi saturée que possible, on y ajouta une certaine quantité de vin léger. La liqueur fut concentrée par une évaporation faite au bain-marie.

Alors, vers la vingt-quatrième heure (six heures du soir), j'en fis prendre la plus grande partie en lavement, chose que, jusqu'à présent, je n'avais vu faire nulle part, et la plus petite partie fut prise par la bouche.

Tout cela fut fait avec assez de facilité, car le malade s'y prêtait déjà, quoiqu'il fût encore dans une profonde somnolence, qu'il continuât à avoir des mouvements convulsifs et qu'il fût sans cesse tourmenté par le hoquet.

Vers minuit, au lieu du paroxysme que l'on redoutait, il y eut seulement un accès léger et à peine sensible, ce qui excita l'étonnement et l'admiration de tous les assistants.

Le 28 au matin, comme je m'approchais de son lit, le malade me prit dans ses bras, et m'embrassa en même temps que ses parents et ses amis intimes; il se mit ensuite à causer avec eux de toutes sortes de choses avec vivacité, ayant toute son intelligence et une assez grande dose de forces.

J'en croyais à peine mes yeux, je m'étonnais, ainsi que toutes les personnes qui étaient présentes, du succès d'une tentative dont personne n'avait jamais eu même la pensée.

Ainsi, ce malade, qui après dix jours de fièvre quarte, était tombé dans un état tel qu'il était regardé par tout le monde comme perdu sans espoir et comme devant assurément bientôt périr, ce malade, dis-je, se trouvait alors assez bien, et venait en vingt-quatre heures de passer de la mort à la vie.

Néanmoins, pour être plus sûr d'arrêter l'accès prochain qui devait avoir

habituellement une vive congestion de la pie-mère encéphalique et rachidienne, une injection fort vive de l'encéphale et du prolongement rachidien, quelquefois de l'opalinité et des rudiments de fausse membrane dans l'arachnoïde, souvent une rougeur variable du tube digestif, et des congestions dans les organes qui avaient donné des signes d'inflammation ou de congestion pendant la vie.

Le quinquina, depuis Torti, a toujours été la médication principale de ces fièvres. Il y a une vingtaine d'années, au moment où dominaient les idées de l'école physiologique,

lieu dans la journée, je fis prendre encore, durant cette matinée, deux gros de quinquina. Cet accès correspondait au fort accès de la fièvre quarte primitive.

L'accès vint; il fut très faible, mais, malgré cela, je crus qu'il était indispensable de continuer l'emploi du quinquina pendant quelques jours, en ayant la précaution d'en diminuer graduellement la dose, et passant d'un gros à un demi-gros, puis à un scrupule, jusqu'à ce qu'il n'y eût plus même l'ombre d'un accès.

Après avoir arrêté complétement la périodicité de la maladie, après avoir dissipé la léthargie et avoir calmé les mouvements convulsifs, il ne restait plus que la petite fièvre continue qui s'était développée pendant ces derniers jours, et surtout le hoquet. Ce dernier symptôme persista pendant onze jours, malgré tous les moyens employés; il était tellement fort qu'on pouvait l'entendre à distance dans la rue; à la fin, il céda soit au quinquina, soit à divers autres remèdes, tant externes qu'internes, qui furent employés. Parmi les topiques, je dus remarquer l'influence des vésicatoires et des sinapismes, qui furent appliqués dans le moment où les accidents morbides avaient le plus d'intensité.

Il résulta de leur application, de larges ampoules aux genoux, desquelles, après l'ablation de l'épiderme, il s'écoula pendant un mois une quantité incroyable de matière putride qui pénétrait les draps et les matelas.

Cet écoulement ayant cessé, la goutte, qui auparavant était erratique, se porta sur les genoux et sur d'autres articulations; puis il survint un flux hémorrhoïdal médiocrement abondant, qui termina la maladie le quarantième jour à partir de l'invasion de la triple quarte.

Voilà l'histoire véritable de cette affection et de son traitement; il n'y a pas à douter de son exactitude sur tous les points; car, outre que tous les témoins oculaires en existent encore, j'en conserve l'original exact écrit de la main du propre fils du comte de Nogarola (*a*).

(*a*) *Therapeutices specialis*, lib. III, cap. VI, p. 280.

on a cru qu'à l'aide des antiphlogistiques on arriverait à conjurer les accidents ; l'expérience a constaté que cette prétention n'était pas fondée, et depuis nos expéditions en Grèce et en Algérie, il a été bien démontré que ces moyens n'étaient qu'accessoires, qu'il ne fallait pas les pousser trop loin, et que le remède dominant était le sulfate de quinine.

La puissance qui engendre ces maladies doit être fort énergique, car l'impulsion qu'elle tend à imprimer au système nerveux est considérable, et les organes principaux qui sont les aboutissants de ce système, le cerveau, le cœur, le poumon et le tube digestif, voient leurs actions vitales monter au plus haut degré.

La thérapeutique, pour réussir dans de pareils cas, a besoin de développer une puissance supérieure à celle de la maladie : pour entraver des actions pathologiques élevées à un tel degré, il faut qu'elle déploie sur le système nerveux central une force d'hyposthénisation aussi grande que possible. De là la nécessité reconnue de porter à un chiffre élevé les doses du sulfate de quinine qu'on doit administrer.

Restaurand, Morton, Torti, Fodéré, ont si bien senti cette nécessité, qu'ils ont de prime abord employé le quinquina à des doses considérables. Torti donnait de six à huit gros de quinquina entre deux accès, quantité qui contient un chiffre de quinine égal à celui qui se trouve dans près de 2 grammes de sulfate de quinine. Quelques praticiens, dit M. Nepple, ont été jusqu'à donner une demi-livre de quinquina pendant une seule apyrexie. Vaidy rapporte qu'un de ses malades avait pris neuf onces de quinquina en quinze jours, et il ajoute qu'il faut souvent aller au delà et augmenter les doses jusqu'à ce qu'on se soit rendu maître des accès. Nos médecins militaires sont ordinairement obligés, en Afrique, de prescrire de 2 à 3 et même à 4 grammes de sulfate de quinine entre deux accès.

Il faut, dans ces cas, pour agir avec sûreté, avoir la certitude que le sulfate de quinine a fortement agi sur le système nerveux : or, comme l'a très bien dit M. Monneret, on n'a cette certitude que quand on a développé les phénomènes cérébraux, tels que le trouble de la vue, la céphalalgie, les vertiges, les bourdonnements d'oreilles et la titubation, à un degré qui soit en rapport avec l'intensité de la maladie qu'on veut combattre. Ces troubles sont la meilleure mesure de l'action du sulfate de quinine sur le système nerveux.

L'administration du sel de quinine doit ne se faire que pendant l'apyrexie, si celle-ci offre un temps suffisant pour que l'absorption puisse se faire, et le sel doit être pris le plus loin possible de l'accès futur. Si au contraire ce temps n'est pas suffisant, comme dans les cas où la fièvre est double-tierce et dans ceux où elle est subintrante, on est alors obligé, puisqu'on ne peut pas faire autrement, de donner le sulfate de quinine tout près de l'accès, bien qu'on sache qu'il agira sur l'encéphale dans un moment défavorable, mais l'important est de prévenir le second ou le troisième accès, qui sont si souvent mortels.

Les doses doivent être soutenues et même augmentées, jusqu'à ce qu'on se soit rendu maître des accidents ; puis ce résultat obtenu, on les fera graduellement décroître jusqu'à la convalescence.

La nécessité d'agir pendant l'apyrexie se comprend très bien : d'une part, en raison de l'avantage de saisir l'économie pendant qu'elle est dans son état normal ; et d'autre part, à cause du grave danger qu'il y aurait, en agissant autrement, d'introduire dans l'économie, au moment où par l'effet de la fièvre les centres nerveux sont déjà fortement congestionnés, une substance qui au début de son action congestionne ces centres.

Les doses du sulfate de quinine devront être d'autant plus rapprochées les unes des autres que l'apyrexie sera plus courte.

Il est bien entendu que les évacuations sanguines, les antiphlogistiques, les révulsifs et les autres moyens que réclame le genre particulier de fièvre pernicieuse, devront être employés concurremment avec le quinquina, tout en rappelant qu'il faut être réservé dans l'emploi des évacuations sanguines. Celles-ci rendent, comme on l'a vu, les malades très impressionnables à l'action du sulfate de quinine.

Du reste, quel que soit le symptôme dominant, il faut toujours que le sulfate de quinine soit le remède principal. Ainsi, le délire, le coma, les convulsions, l'algidité, les signes de phlogose du tube digestif, ne sont nullement des contre-indications, quoique la quinine à haute dose produise des troubles cérébraux semblables à ceux-là, et quoique par sa propriété d'irriter la muqueuse du tube digestif, elle semble propre à produire ces phlogoses. Il est probable que dans la plupart de ces cas, l'accumulation du sang dans les organes qui en sont le siége est plutôt congestive qu'inflammatoire.

INFLAMMATIONS INTERMITTENTES.

Le nombre des maladies qui composent ce genre d'intermittentes a été singulièrement exagéré, parce qu'on a rangé dans cette catégorie beaucoup de maladies inflammatoires, telles que des érysipèles, des furoncles, des gastro-entérites, des hépatites, des néphrites et des métrites, qui se sont plusieurs fois reproduits chez le même sujet, tantôt sous l'influence de causes extérieures, tantôt sous celle d'une constitution pléthorique, tantôt enfin sous l'influence de concrétions biliaires, urinaires, ou de congestions menstruelles. Il est évident qu'aucune de ces affections ne rentre dans ce que le médecin doit entendre par maladie intermittente, c'est-à-dire une maladie dont les accès successifs ont entre eux un lien dynamique, et contre laquelle il y a pour cette raison une médication particulière, absolument inefficace pour toute autre chose.

Les cas de phlegmasie intermittente bien observés sont rares; ceux qu'on a le plus souvent rencontrés sont les phlegmasies des organes encéphaliques dont Torti, Strack, Hoffmann, MM. Audouard, Maillot et Nepple, ont donné des exemples. On peut même dire que dans un bon nombre d'intermittentes pernicieuses avec symptômes cérébraux, il y a des signes non douteux de ces phlegmasies. Après les inflammations cérébrales, viennent les ophthalmies, dont les phénomènes, qui se passent tous sous les yeux de l'observateur, ont pu être fort exactement constatés; puis les phlegmasies des organes pectoraux dont tous les signes caractéristiques ont été observés, même ceux que donnent l'auscultation et la percussion ; enfin les gastro-entérites, les hépatites ainsi que certaines phlegmasies de la peau; ces dernières étant les plus rares de toutes.

Comme ces affections sont presque toujours accompagnées d'une fièvre d'accès, on a pensé qu'elles résultaient de la combinaison d'une fièvre intermittente et d'une phlegmasie survenues simultanément, mais fortuitement, sur le même sujet. Cela peut être, pour certains cas; mais pour le plus grand nombre l'état intermittent est la maladie dominante, et c'est sous son influence que se sont faites les congestions et les phlegmasies des organes intéressés.

La maladie étant en quelque sorte double, il y a une double indication à remplir, mais les deux indications ne sont pas également importantes.

Quand on peut constater l'intervention d'une des causes extérieures de la phlegmasie existante, on peut supposer une combinaison à doses pour ainsi dire égales de la fièvre intermittente et de la phlegmasie, alors les antiphlogistiques, employés dans la proportion que requiert l'intensité de la phlogose, doivent marcher sur la même ligne que les antipériodiques.

Mais si, au contraire, on ne peut saisir l'action d'aucune cause extérieure de la phlegmasie, si la fièvre intermittente a précédé l'apparition de la phlegmasie, si le malade est

dans le cercle d'une épidémie, alors la médication antipériodique devra dominer, et être vigoureusement poussée. Il faut dans ce cas donner le sulfate de quinine à des doses de 15 décigrammes, 2 et même 3 grammes entre deux accès. On ne saurait trop s'étonner qu'un médicament, qui de toute évidence congestionne l'encéphale, puisse arrêter brusquement, comme la quinine le fait si souvent, les accidents d'une congestion ou d'une phlegmasie de l'encéphale. Il faut que la puissance hyposthénisante de la quinine soit l'action principale de cette substance, et que la congestion qui l'accompagne n'en soit qu'un effet très subsidiaire, pour que cet accident thérapeutique ne se surajoute pas aux accidents de la maladie elle-même. J'insiste ici sur ce fait, parce qu'il est capital, qu'il a déjà été observé dans les intermittentes pernicieuses cérébrales, et qu'on le verra encore se produire dans les fièvres rémittentes, dans quelques maladies continues, dans les fièvres typhoïdes graves et dans l'encéphalite elle-même.

Le sulfate de quinine devrait être administré en lavements, si la phlogose intéressait l'estomac.

La médication antipériodique ne doit être appliquée que pendant l'apyrexie, tandis que les antiphlogistiques et les moyens spéciaux à la phlegmasie doivent être mis en usage de préférence pendant le paroxysme.

D'après ce qui a été dit de l'action du quinquina, il est évident que les évacuations sanguines devront être pratiquées avec une certaine réserve, de crainte de précipiter le malade dans une prostration de laquelle on pourrait avoir de la peine à le tirer. D'ailleurs l'observation a constaté que ces phlegmasies, tant qu'elles sont intermittentes, ne passent point en général à l'état phlegmoneux, et restent ordinairement au degré de congestion.

Les doses de sulfate de quinine doivent être d'autant plus élevées et d'autant plus rapprochées les unes des autres durant l'apyrexie, que ce genre de maladies intermittentes affecte de préférence le type quotidien ou le type double-tierce.

La médication est habituellement suivie de succès, car ces maladies ont ordinairement un type régulier, qui fait qu'elles peuvent être attaquées avec plus de précision. En outre, elles se composent d'une série fort compliquée d'actions successives, dans lesquelles on peut facilement mettre le désordre. Aussi résulte-t-il de là que le sulfate de quinine y obtient des avantages tout aussi décisifs et tout aussi prompts que dans les espèces précédentes ; la maladie est arrêtée aussi complétement que les autres maladies intermittentes, au premier ou au second accès. La convalescence est parfaite et ne laisse pas de traces de la phlegmasie.

La guérison des phlegmasies intermittentes au moyen du sulfate de quinine est l'un des arguments les plus forts qu'on puisse employer contre l'opinion qui voudrait que ce sel guérisse en raison de sa propriété stimulante. Pourrait-on comprendre un excitant qui jugulerait une inflammation, et pourrait-on concevoir que, pour que sa puissance fût plus grande, il faille en porter les doses au maximum?

Essayez les irritants dans une encéphalite, dans une phlegmasie suraiguë de l'œil, dans une pneumonie, et vous verrez si vous les jugulerez.

NÉVROSES INTERMITTENTES.

Les faits de ce genre sont fort nombreux dans les auteurs, mais ils ont été assez superficiellement observés ; il a suffi plusieurs fois qu'un trouble nerveux se soit produit de temps en temps, pour qu'il ait été classé dans les maladies intermittentes et qu'il ait été traité par le quinquina : de là les insuccès nombreux de cette médication. Aucune maladie plus que les névroses n'est sous l'influence directe des causes extérieures à action intermittente. On sait d'ailleurs que les actions du système nerveux affectent de préférence l'intermittence. Il ne faut donc pas avoir recours au quinquina toutes les fois qu'il y a des intermissions.

En fait de maladie nerveuse, on ne doit regarder comme attaques intermittentes et comme maladies réclamant l'emploi du quinquina, que celles dont les accès sont pour ainsi dire spontanés, reparaissent à des heures à peu près fixes, ont une durée déterminée, et dans lesquelles les phénomènes apparents acquièrent en un instant leur maximum d'intensité, ou cessent aussi brusquement qu'ils ont débuté en laissant après eux une apyrexie complète.

Sarcone (1) dit que pour que le quinquina réussisse dans une maladie, il ne suffit pas qu'il y ait quelque chose de périodique, mais qu'il faut encore que les rémissions soient sensibles et aient une durée convenable.

Comme les névroses intermittentes sont rarement accompagnées de fièvres, comme elles ne sont point précédées de frissons, ni suivies de sueur, elles sont moins aisées à diagnostiquer. Aussi sont-ce elles qui constituent en grande partie les fièvres larvées des anciens auteurs.

Les névroses qui réunissent les conditions de la véritable intermittence sont peu nombreuses; on a vu les convulsions, le coma, la catalepsie, le délire, l'asthme, des palpitations, revenir par accès très réguliers. Quant aux autres névroses, telles que l'épilepsie et l'hystérie, elles ne suivent pas la même marche, leurs retours n'ont ordinairement rien de périodique, rien qui puisse les faire prévoir. Les premières réclament les antipériodiques, et dans ces cas le sulfate de quinine obtient des succès presque assurés quand il est donné à des doses convenables. L'effet est d'autant plus certain que l'apyrexie a moins de durée; on combine, pour plus de succès, ce sel aux sels de morphine.

Comme dans ces névroses intermittentes il n'y a plus de stades, et comme le plus souvent le tout se borne à des phénomènes locaux, l'action préalable du système nerveux pour confectionner l'accès est peu complexe et peu étendue. Il en résulte qu'elle est plus difficile à perturber; aussi

(1) *Istoria ragionata de'mali osservati in Napoli*, p. 198 et 199.

faut-il avoir recours à des doses assez élevées de sulfate de quinine : les praticiens recommandent d'en donner de 1 à 2 grammes entre deux accès. En général, plus la névrose sera limitée, plus la dose destinée à la combattre devra être élevée.

Si le valérianate de quinine paraissait présenter en sa faveur quelques chances de plus que le sulfate, il faudrait l'y substituer.

Dans l'epilepsie et l'hystérie les choses ne se passent pas de même. Là, comme je l'ai dit, on combat avec des conditions défavorables, en raison de l'irrégularité des époques de l'invasion des accès.

Mais il est encore une autre circonstance qui explique le peu de succès du quinquina. Dans une attaque d'épilepsie, dans un accès hystérique convulsif, il n'y a guère pendant tout le temps de l'attaque qu'une influence de l'encéphale sur le rachis, et de là sur le système musculaire; la respiration, la circulation, la calorification, ne sont affectées que secondairement; les attaques d'épilepsie et d'hystérie ne sont que la propagation de l'irritation d'une portion circonscrite du centre cérébro-spinal à une autre portion un peu plus étendue de ses expansions. Ces attaques ne sont point, comme l'accès de fièvre intermittente, une sorte de fonction pathologique. Or, l'action spéciale de la quinine est l'hyposthénisation des nerfs ganglionnaires qui fournissent aux poumons, au cœur, aux capillaires et au tube digestif; l'hyposthénisation du cerveau n'est en quelque sorte qu'une extension de l'effet : il suit de là que, toutes choses égales d'ailleurs, l'influence du quinquina ne peut être, sur les nerfs qui ne tombent pas directement sous son action, la même que sur ceux qui y tombent spécialement. Par conséquent, il ne faut pas compter sur le quinquina dans l'épilepsie, et encore moins dans l'hystérie.

On trouve cependant dans les auteurs quelques exemples d'épilepsie à type régulier traitées et guéries par le quinquina : on en trouve un de Lautter et un autre de Stark.

M. Mazade, d'Anduze, a communiqué à l'Académie de médecine, en avril 1848, une observation d'épilepsie revenant tous les cinq jours, puis tous les huit jours, traitée avec succès par le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme et au delà. M. le professeur Piorry cite des cas semblables.

Le docteur Taroni rapporte également avoir traité avec succès, au moyen du sulfate de quinine à des doses de 1 à 2 grammes par jour, une épilepsie accidentelle survenue à la suite d'une frayeur, et dont les attaques avaient lieu régulièrement trois fois par jour; la guérison fut complète au bout de trois mois de traitement par le sulfate de quinine (1).

NÉVRALGIES INTERMITTENTES.

Ces maladies sont fort communes ; on les a observées sur un grand nombre de trajets nerveux. Elles ne se rencontrent pas plus que les précédentes dans les endroits marécageux; leurs lieux de prédilection sont les contrées froides et humides. Elles ne s'accompagnent le plus souvent ni de fièvre, ni de frisson, ni de sueur; néanmoins les accès ont ordinairement un début très brusque, une durée déterminée, et une terminaison aussi brusque que le début. Les époques de retour des accès sont souvent fort régulières.

On s'est habitué à regarder les névralgies intermittentes comme des maladies locales, la doctrine de Broussais a surtout contribué à propager cette erreur; ce n'est que dans ces derniers temps que M. Jolly a pu ramener les esprits à des idées plus saines, en prouvant que bien souvent, la cause de ces affections existe ailleurs que dans les nerfs douloureux, et j'ajouterai aux raisons données par ce judicieux médecin, qu'il est impossible d'admettre que le signal de la reprise d'un accès névralgique parte d'ailleurs que du cerveau. Ce n'est pas un nerf isolé qui a la mémoire des temps écoulés, c'est le cerveau. Un nerf tout seul ne pourrait pas

(1) *Gazette médicale*, 1844, p. 323.

savoir quand doivent revenir le second, le troisième et le quatrième accès périodique, il faut que le cerveau le lui apprenne.

Ces conditions favorisent l'action du quinquina et expliquent les nombreux succès du sulfate de quinine dans ces affections. Cependant la névralgie étant une maladie peu complexe, le nombre de cordons nerveux mis en jeu dans un accès étant peu considérable, il est par cette raison plus difficile de déranger leur action. D'autre part, l'hyposthénisation de la quinine porte principalement sur les nerfs ganglionnaires, tandis que les névralgies portent le plus souvent sur les nerfs cérébro-spinaux. Il résulte de là qu'il faut administrer des doses élevées de sulfate de quinine pour réussir. Si l'on consulte les nombreux faits de névralgies arrêtées brusquement au second ou au troisième accès, on verra qu'on a le plus souvent été obligé de donner 2 à 3 grammes de sulfate de quinine avant l'accès. Aussi sont-ce ces doses qu'il faut administrer. Le plus souvent la névralgie est arrêtée brusqμement, mais quelquefois elle ne cède que peu à peu, et il faut alors prolonger le traitement.

L'adjonction de l'opium aux sels de quinine est très indiquée dans ces cas. Rationnellement aussi, mais seulement rationnellement, le valérianate et l'hydrocyanate de quinine paraissent être des médicaments appropriés, car jusqu'à présent les faits positifs ne sont pas encore venus donner leur sanction à cette médication *à priori*.

HYPERCRINIES INTERMITTENTES.

Ce genre d'intermittences comprend des hémorrhagies, des flux d'urines, des sueurs, des flux de la membrane pituitaire, des vomissements, des attaques choléiformes, etc.

Ces maladies sont quelquefois précédées ou accompagnées de fièvre, quelquefois elles le sont de frisson seulement. Leurs retours sont ordinairement assez éloignés les uns des

autres; mais en revanche il y a un travail de sécrétion qui en fait un ensemble complexe, et par conséquent très facile à troubler. Aussi, malgré l'inconvénient d'une apyrexie longue, ces maladies sont aisément arrêtées par le sulfate de quinine à doses de 1 à 2 grammes. Comme dans ces cas les centres cérébro-spinaux ne sont pas fort excités, ces doses sont mieux supportées que dans les cas précédents. Les exemples du succès de cette médication sont fort nombreux, comme on peut le voir dans l'ouvrage de Cas. Medicus, et dans celui de Mongellaz.

Modoni (1), pour prouver la puissance de cette médication, parle d'une grave hémorrhagie, suite d'évulsion d'une dent, qui fut arrêtée tout de suite par l'administration du sulfate de quinine.

FIÈVRES RÉMITTENTES.

Jusqu'à il y a trente ans, la thérapeutique des maladies intermittentes était fort avancée; leur traitement se faisait d'après des règles que l'esprit d'observation avait tracées, et que l'expérience avait sanctionnées; mais à ce moment surgit la réforme médicale, les doctrines changèrent, et les théories ayant changé, les faits devaient nécessairement subir une modification : aussi les ouvrages des observateurs sur les maladies paludéennes, devenus surannés, furent négligés, et laissés comme objets de curiosité aux amateurs de la poussière des bibliothèques : tel est l'homme. Mais malheureusement pour les novateurs, les faits ont une grande opiniâtreté; la nature est là, toujours immuable, venant donner de cruels démentis à ceux qui prétendent la dominer.

C'est ce qui est arrivé relativement aux maladies rémittentes. Ces maladies avaient en quelque sorte été niées par l'esprit de système; la véritable observation devait les faire

(1) *Gazette médicale*, 1850, p. 533.

revivre. Nos expéditions de Grèce, d'Afrique et d'Italie, en ramenant les médecins sur le théâtre des maladies intermittentes, mirent sous leurs yeux des épidémies, copies de celles qu'avaient observées les Morton, les Lauther, les Torti, les Werlhoff, et bien qu'imbus des doctrines physiologiques, le tableau qui se déroulait sous leurs yeux était si frappant, qu'ils furent forcés de reconnaître l'exactitude des observations de leurs devanciers et de se conformer à la pratique de ces maîtres de l'art. Nous devons à ce concours de circonstances les ouvrages de MM. Nepple, Maillot, Boudin, Lavéran, etc., travaux remarquables par l'uniformité de leur doctrine et par leur conformité avec celle des premiers observateurs. Nous avons donc regagné le terrain perdu ; la science est maintenant bien assise, les faits bien établis, et la thérapeutique bien arrêtée. Les fièvres rémittentes ont été celles de toutes ces maladies qui ont le plus profité de cette sorte de résurrection, parce que c'étaient celles qui avaient le plus perdu.

On entend par maladie rémittente toute maladie qui présente pendant son cours, des accidents continus, coupés par des accidents périodiques, lesquels cèdent à la médication antipériodique. Ce sont des affections dans lesquelles les accès ne sont plus séparés par aucun temps d'apyrexie complète, mais dans lesquelles les troubles, après avoir décliné, reprennent tout à coup et périodiquement leur plus haut degré d'intensité.

Il est clair qu'il ne faut pas comprendre dans ce cadre toutes les maladies qui éprouvent durant leurs cours des variations plus ou moins prononcées. Pour qu'une maladie doive être rangée dans la classe des rémittentes, et pour qu'on soit fondé à lui appliquer le traitement antipériodique, il faut qu'elle réunisse les conditions suivantes : 1° que l'exacerbation soit notable, que les accidents qui la composent apparaissent brusquement, qu'ils arrivent rapidement à leur plus haut degré ; 2° qu'ils débutent par un frisson ou un sentiment de froid, suivis de chaleur, et se

terminent par de la sueur; 3° qu'après une certaine durée, ils décroissent assez rapidement; 4° enfin, que la rémission soit très marquée, et que tous les accidents de l'exacerbation soient dissipés pendant qu'elle a lieu.

Il reste peut-être encore quelque obscurité sur la nature des maladies rémittentes; cependant il me semble que la matière est actuellement assez élucidée pour pouvoir être développée d'une manière nette.

Afin d'arriver à ce résultat, il faut étudier à part chacune des trois espèces d'affections rémittentes généralement admises.

Ces espèces sont les suivantes :

1° Les fièvres rémittentes proprement dites;

2° Les fièvres rémittentes qui résultent de l'introduction du pus dans le sang;

3° Les fièvres rémittentes des phlegmasies.

La première espèce comprend les fièvres rémittentes proprement dites qui peuvent être simples ou pernicieuses. Ce sont, pour la plupart, des maladies paludéennes, qu'on observe ordinairement à l'état d'épidémie. Les épidémies les plus remarquables sont : celle qui régna à Naples en 1664, et qui fut décrite par Sarcone; celle qui régna à Minorque et qui le fut par Cleghorn; celle qui régna à Rome, qui le fut par Lancisi; enfin celle de Laschendorf, qui fut observée par Lautter.

Celles qui sont sporadiques, et qui ont été vues hors de la sphère d'action des miasmes marécageux, ne sont pas admises par tous les observateurs; cependant ce serait se montrer trop sévère que d'en nier l'existence. A mon avis, trop de médecins en ont constaté la réalité, pour qu'on soit en droit de la rejeter.

Voulonne, et après lui les partisans de l'école physiologique, ont regardé ces maladies comme résultant de la réunion d'une fièvre intermittente avec une maladie continue. Cette opinion, qui a encore actuellement du crédit, me semble erronée. Comme elle a une grande importance pour

la thérapeutique, je crois qu'il est indispensable de la combattre.

Du temps de Voulonne, et dans les idées de son école, il y avait un certain nombre de fièvres essentielles, classées comme des objets d'histoire naturelle, et l'on pouvait, par la pensée, facilement combiner l'une avec l'autre ; on n'avait que l'embarras du choix. Mais, à notre époque, où l'on a considérablement perdu de cette richesse nosologique, il ne reste plus, en fait de fièvre de long cours, que la fièvre typhoïde, laquelle a des caractères bien déterminés qu'on ne rencontre en aucune manière dans les observations de fièvres rémittentes rapportées par les auteurs.

Après la théorie de Voulonne est venue celle de l'école physiologique, laquelle a prétendu que la rémittence tenait à l'union d'une fièvre intermittente avec une phlegmasie. Cette opinion, plus plausible que la précédente, s'est appuyée sur les phénomènes d'inflammation de l'encéphale, des organes de la poitrine ou des viscères abdominaux, qu'on a observés pendant les exacerbations, et qui ont été constatés lors des autopsies.

A cette hypothèse, j'opposerai les réflexions suivantes : 1° Dans tous ces cas, les phlegmasies restent presque toujours au degré de congestion ; jamais elles ne sont phlegmoneuses dans les organes parenchymateux, jamais elles ne s'accompagnent que d'une très faible exhalation de sérosité dans les membranes séreuses ; ce qui n'est point la marche générale des phlegmasies. 2° Toujours la fièvre d'accès commence la scène, et les accidents indiquant une lésion phlegmasique ne viennent qu'ensuite. 3° Toujours, et c'est là un caractère de la plus grande importance, quand les maladies rémittentes guérissent, elles se terminent brusquement et sans transition par la convalescence, comme le font les fièvres intermittentes, et non par une diminution graduelle des accidents, comme dans les phlegmasies. 4° Enfin, il en est un certain nombre qui n'offrent que les phénomènes ordinaires des fièvres intermittentes, portés à

un haut degré, et sans nul signe d'une véritable phlegmasie d'aucun des principaux organes.

Ces objections se trouvent pleinement confirmées par l'observation de ces derniers temps, laquelle prouve : 1° que les fièvres rémittentes sont presque toujours dues à l'action des miasmes paludéens ; 2° qu'elles résultent d'une intoxication à plus forte dose que les fièvres intermittentes ordinaires ; 3° que l'accès s'y accompagne d'une plus forte congestion de l'encéphale et des capillaires des viscères splanchniques que dans les intermittentes ordinaires ; 4° que le siége de la congestion qui peut aller jusqu'à la phlegmasie dans un organe déterminé, dépend soit de quelques circonstances atmosphériques, soit de quelque chose de particulier dans la constitution du malade ou dans les causes qui ont agi sur lui ; 5° que les accidents cessent brusquement et sans transition sous l'influence de la médication antipériodique ; 6° enfin, dans les fièvres rémittentes proprement dites, l'altération anatomique des organes n'est jamais qu'une conséquence de la fièvre qui l'a produite, et avec laquelle elle disparaît.

Ces données ont une grande influence sur la thérapeutique, puisque, si la maladie est une fièvre du genre des intermittentes, si elle est d'un degré plus élevé que les intermittentes ordinaires, et si la lésion matérielle qui les accompagne n'est qu'un effet secondaire, il en résulte que la médication est forcément celle par le quinquina.

En effet, puisque la lésion est fondamentalement une lésion dynamique, dans laquelle le système nerveux joue exactement le même rôle que dans la fièvre intermittente, il suffit pour arrêter la maladie d'empêcher cet effet dynamique de se produire ; il ne reste plus ensuite qu'à soustraire le malade aux causes extérieures qui ont produit la fièvre, et à combattre la modification diathésique qu'elles ont imprimée à l'économie. Quant à la phlogose qui accompagne la fièvre, elle cesse d'elle-même sitôt que celle-ci a cessé, et elle ne réclame les antiphlogistiques que comme traitement secondaire.

Il n'y a néanmoins pas un accord unanime entre les observateurs sur l'opportunité de l'emploi du quinquina dans les affections rémittentes. Ainsi Morton, Torti, Lautter, Baumes, conseillent toujours le quinquina, tandis que Ramazzini et Sénac ne veulent pas qu'on l'administre en aucun cas. Au commencement de ce siècle, on usait largement de ce médicament, puis l'école physiologique est venue renverser cet usage; actuellement encore il y a de l'indécision.

Il est pourtant, au milieu de ces hésitations, une chose bien établie, c'est que dans les épidémies, et dans les pays chauds, le quinquina est le remède spécifique.

La difficulté ne porte que sur les rémittentes sporadiques. Dans celles-là, il est un certain nombre de règles générales qui peuvent servir à guider le praticien. En premier lieu, il faut commencer par observer pendant quarante-huit heures une fièvre qu'on suppose rémittente. S'il y a une grande modification pendant cet intervalle, on doit donner le quinquina ; s'il n'y a pas de modification notable, on doit s'en abstenir. Sarcone ajoute à cela, qu'il faut que l'inflammation qui peut se joindre à la fièvre n'ait pas acquis un trop haut degré d'intensité. En second lieu, il faut considérer la marche des phénomènes. Dans cette maladie, tout ce qui appartient à l'état continu se maintient à peu près au même degré dans la rémission, tandis que tout ce qui est propre à l'état intermittent se montre seulement durant l'accès; il résulte de là que si les accidents continus dominent, on ne doit pas donner le quinquina, et que, au contraire, si ce sont les intermittents, on devra le donner.

La véritable observation prouve que le quinquina est le plus souvent le moyen capital dans ce genre d'affections, et que son influence est d'autant plus sûre que, comme dans les fièvres pernicieuses, l'accès rémittent se compose d'un plus grand nombre d'actions vitales enchaînées les unes aux autres, et dont par conséquent la combinaison présente plus de prise aux puissances qui tendent à la déranger.

Mais comme d'un autre côté le miasme paludéen a été plus énergique et qu'il a donné au système nerveux une impulsion plus forte, il faut une plus forte quantité du médicament hyposthénisant pour en arrêter les effets. Cette pratique est celle qui a été recommandée par les hommes les plus distingués. Clerc donnait l'extrait mou du quinquina à la dose d'une once; Colombier avait fait prendre avec succès deux onces et demie de quinquina en quelques heures; de Gorter racontait qu'il avait vu guérir des malades qui avaient pris en une fois la quantité de quinquina destinée à être donnée en plusieurs doses, etc. On doit, dans les cas ordinaires, donner le sulfate de quinine à des doses de 1 et 2 grammes par jour. Le succès du traitement est d'autant plus assuré, que les accès débutent par un frisson, qu'ils se terminent par de la sueur, et que l'apyrexie est plus complète et a plus de durée.

Comme les fièvres rémittentes sont souvent pernicieuses, il faut, dans ces cas, proportionner la dose du médicament à l'intensité de l'accès et au danger qu'il peut faire courir. Ainsi l'ouvrage de Baumes, sur la fièvre rémittente, montre jusqu'où on a dû élever les doses du quinquina. Lind faisait prendre une once de quinquina en six heures, dans les rémittentes des pays chauds; Nush, dans la même occasion, en donnait une demi-once toutes les demi-heures pendant vingt-quatre heures; Baumes dit que dans ces mêmes climats, on est quelquefois obligé de prescrire le quinquina sans poids ni mesure, et d'en donner autant que l'estomac en peut supporter. Les médecins en Afrique donnent habituellement de 1 à 3 grammes de sulfate de quinine par jour.

Il est entendu que s'il y a quelque indication particulière à remplir autre que celle des antipériodiques, il faut y pourvoir.

La seconde classe d'affections fébriles rémittentes se compose de celles qui résultent de l'introduction du pus dans le sang.

On sait depuis longtemps que l'absorption du pus pro-

voque fréquemment l'apparition d'un état fébrile continu avec des redoublements ordinairement précédés du frisson. On peut voir, dans quelques faits rapportés par le docteur Griffin (1), des accidents graves résultant de suppurations du cerveau suite de plaies de tête, avec accès fébriles rémittents, arrêtés plusieurs fois et suspendus pour quelque temps par le quinquina.

Peut-être doit-on ranger dans cette classe la fièvre amphimérine des phthisiques, qu'on peut supposer être due à la présence dans le sang, soit de la matière tuberculeuse, soit du pus.

Cette seconde classe de fièvres rémittentes est fort commune; elle présente les mêmes caractères fébriles que l'espèce précédente, les exacerbations débutent par du frisson et se terminent par des sueurs, elles sont assez souvent périodiques; mais la cause de l'accès réside dans l'économie, elle ne vient pas du dehors comme la précédente; de là une différence capitale dans le succès du traitement.

Le quinquina qu'on administre dans ces cas, peut à la vérité hyposthéniser le système nerveux, le rendre pour quelque temps insensible à l'action du pus résorbé, comme on a vu qu'il le faisait pour le miasme paludéen ; il peut de cette manière arrêter l'accès fébrile ; mais comme la cause productrice est sans cesse agissante, et comme elle sollicite constamment le système nerveux, l'effet du quinquina étant passé, les accès reviennent si la médication n'est pas continuée. Si, au contraire, le quinquina est continué, le système nerveux s'y habitue et n'en ressent plus d'effet; le remède est usé et les accès reparaissent.

Il est même à croire que la force fébrifique du pus, si je puis me servir de cette expression, est plus grande que n'est celle du miasme paludéen, puisque celui-ci ne produit ordinairement que l'intermittence, tandis que le pus provoque la rémittence, degré fébrile plus élevé que l'intermit-

(1) *London medic. Gaz.*, vol. XIX, p. 104.

tence. Aussi ses effets résistent-ils à l'action du quinquina plus que ceux des miasmes paludéens.

Dans cette espèce de rémittentes, le quinquina n'a le plus souvent d'utilité que comme moyen de mitiger ou d'arrêter momentanément un symptôme qui peut être une source de malaise. L'arrêt complet, qui s'obtient assez facilement une première fois, n'est ordinairement que momentané. Une première récidive ne se fait guère attendre, et alors l'arrêt de la fièvre est plus difficile à obtenir, il est moins complet que la première fois; puis après une seconde récidive, on n'obtient plus rien.

Morton et Torti ont les premiers constaté cette influence sur la fièvre; le premier chercha même à prouver qu'à l'aide de l'écorce du Pérou on peut guérir la phthisie pulmonaire, mais ses ouvrages ne fournissent guère d'arguments à l'appui de son assertion, car on y trouve seulement deux faits dans lesquels deux phthisiques ont été favorablement influencés par l'usage du quinquina : leur état s'était amélioré, ce qui ne les a pas empêchés de succomber quelque temps après.

Ainsi donc le sulfate de quinine employé dans ces cas, ne peut l'être qu'à titre de palliatif momentané. Il ne peut devenir palliatif définitif que dans quelques circonstances rares, où la lésion primitive a dû être guérie autrement que par la médication antipériodique.

Il est néanmoins curieux de voir dans les faits rapportés par le docteur Griffin, jusqu'à quel degré la médication par le sulfate de quinine peut, dans certains cas, avoir de puissance, car il y est question de malades atteints de suppuration traumatique du cerveau, de véritables abcès, chez lesquels les accès fébriles concomitants ont été arrêtés plusieurs fois par ce sel, et les malades mis pendant quelque temps dans une sorte de convalescence : et cependant à la mort, survenue plus tard, on avait trouvé d'énormes suppurations.

Cette médication offre dans les rémittentes du second ordre quelques inconvénients; comme on n'a guère l'usage

de l'employer qu'à faible dose, elle détermine souvent de l'excitation générale, ou de l'excitation dans les organes encéphaliques, ainsi que dans ceux de la digestion devenus très irritables, ce qui force à l'abandonner souvent assez promptement.

Le sulfate de quinine administré dans ces cas doit être donné à des doses de 30 à 50 centigrammes, et seulement pendant un petit nombre de jours. Mais quand surviennent les récidives, ces doses ne suffisent plus, il faut les augmenter graduellement et les porter à 80 centigrammes et à 1 gramme par jour. Ceci est la vérification de ce principe posé par Voulonne, principe que je rappelle ici à cause de son importance, à savoir, que dans les maladies où le quinquina convient et est le vrai spécifique, les doses de ce médicament qui sont nécessaires pour arrêter les récidives peuvent être de moins en moins élevées, tandis que dans les maladies où il ne fait que pallier, les doses devront être de plus en plus fortes.

La troisième espèce de fièvres rémittentes est celle qui résulte de certaines phlegmasies.

On sait que presque toutes les phlegmasies aiguës offrent à leur début un frisson plus ou moins fort, suivi de chaleur vive. L'encéphalite, la pleurésie, la pneumonie, l'hépatite, l'entérite, la cystite, etc., sont le plus souvent, quelques heures avant leur invasion, précédées d'un frisson. Or, il est certaines inflammations, telles que l'érysipèle, la phlébite, l'angioleucite, dont la marche étant incessamment ambulante, peut être considérée comme une série successive de débuts d'inflammation; de telle sorte qu'un frisson correspondant chaque jour à la prise d'une nouvelle portion de tissus, il finit par se constituer en réalité une véritable fièvre rémittente accompagnant la maladie inflammatoire. C'est de cette manière qu'on peut concevoir la fièvre des maladies que je viens d'indiquer.

Dans ce genre de rémittentes, le quinquina peut encore rendre le système nerveux insensible à l'action qu'exerce

sur lui la partie phlegmasiée, mais cet effet n'est que secondaire et peu durable; il arrive ordinairement que la puissance fébrifique de la phlegmasie étant encore plus grande que celle des maladies de l'espèce précédente, l'effet du quinquina y est encore moindre.

Aussi la médication antipériodique a-t-elle peu de succès dans ces trois maladies inflammatoires, et est-elle en général peu usitée, ou employée seulement comme moyen de combattre un symptôme.

Cependant on pourrait, dans un cas d'érysipèle ambulant, essayer le sulfate de quinine à haute dose, non point pour influencer l'état fébrile, qui n'a aucune importance, mais pour empêcher par une forte hyposthénisation, que le système nerveux ne prenne part à l'extension de l'érysipèle.

Quelle que soit l'espèce de fièvre rémittente, le sulfate de quinine doit toujours être donné pendant le moment de la rémission. Or, celui-ci peut être variable, mais la durée en est en général moins longue que ne l'est l'apyrexie dans les fièvres intermittentes et n'est souvent que de quelques heures. Aussi les prises du sel de quinine doivent-elles être assez rapprochées les unes des autres, pour qu'il puisse rester un intervalle de deux heures entre la dernière prise et le moment du début du paroxysme. Si le temps n'était pas suffisant pour cela, il vaudrait encore mieux, dans un cas grave, à l'exemple de Torti, s'exposer à ce que les premières doses coïncidassent avec la fin du paroxysme, que de ne pas donner le sulfate de quinine.

On ne doit pas considérer comme de véritables rémissions, les retours d'exacerbation et de sédation qui s'observent à des degrés très différents dans les affections fébriles; néanmoins, comme ces oscillations des phénomènes morbides peuvent fournir l'indication des antipériodiques, je m'en occuperai quelques instants.

On peut, sous ce rapport, diviser en deux groupes principaux et très différents l'un de l'autre, les maladies qui présentent le plus notablement ces oscillations. Le premier

comprend les pyrexies proprement dites, le second les phlegmasies aiguës.

Le groupe des pyrexies, dans lequel se trouvent, comme maladies dominantes, la peste, la fièvre jaune, le typhus et les fièvres typhoïdes, présente d'une manière tellement manifeste ces exacerbations et ces rémissions, que cela a été une des raisons pour lesquelles M. Audouard les a rattachées aux maladies intermittentes. Ces oscillations se montrent à l'observateur d'une manière plus saillante dans le typhus et dans la fièvre typhoïde que dans les autres. Sarcone a beaucoup insisté sur cette circonstance, en faisant observer que la rémission qui avait lieu le soir, dans l'épidémie observée à Naples en 1764, ne se manifestait d'une manière évidente que dans le premier septénaire, et qu'ensuite on ne pouvait plus la saisir. Hildenbrand avait aussi parlé de ces rémissions, et plus tard M. Andral, dans sa *Clinique médicale*, a fait la même observation. Seulement il est généralement reconnu que dans les affections typhoïdes elles ont lieu le plus souvent après le premier septénaire.

La fièvre jaune, d'après Gilbert, Valentin, Devèze, Dubua t M. Bally, offre des rémissions notables, même dans la orme continue, où les redoublements ont lieu régulièrement soir.

La suette miliaire se montre aussi le plus souvent avec es exacerbations et des rémissions régulières, et dans quelues épidémies ces oscillations ont été jusqu'à donner à la aladie la forme franchement rémittente.

Dans les diverses pyrexies, où l'altération des parties sodes ne constitue point le caractère essentiel de la madie et ne peut point être considérée comme la lésion incipale, la présence des rémissions et des exacerbations ut fournir l'indication des antipériodiques; les troubles oduits par le paroxysme étant une partie importante de maladie, il est clair que si l'on peut, en hyposthénisant système nerveux qui sert de conducteur à ces actions thologiques, le mettre soit complétement, soit incomplé-

tement, hors d'état de les conduire, on aura diminué de beaucoup la somme des éléments qui concourent à la persistance de la maladie; aussi dans ces cas, le sulfate de quinine à dose de 1 et 2 grammes en vingt-quatre heures a été recommandé et a réussi.

Cette médication, qui a pour but d'empêcher le renouvellement d'une série de phénomènes morbides, peut marcher sur le même rang que les antiphlogistiques et que les évacuations sanguines dans une maladie inflammatoire, et que l'opium dans une affection nerveuse. Elle est aussi rationnelle et aussi puissante que le sont, dans ces cas, les saignées et l'opium. C'est un moyen de détruire une partie des accidents dont se compose une maladie.

Le groupe des inflammations, au contraire, présente rarement de véritables rémissions attaquables par le quinquina; les seules dans lesquelles on ait quelquefois eu recours avec avantage à ce médicament, sont les phlegmasies ou les irritations de l'encéphale. Tous les auteurs qui ont parlé des maladies des enfants ont fait connaître les rémissions et même les intermittences que présentent dans les premiers jours les accidents de ces maladies. M. le professeur Piorry en avait même fait le sujet d'un travail qu'il publia en 1823, et dans lequel il avait constaté que le sulfate de quinine avait été dans ces cas employé avec avantage. M. Mêlier, en 1842, a cru devoir rapporter ce fait à l'intermittence qu'il a appelée à courtes périodes.

Cette dernière opinion est une erreur complète. De ce qu'un enfant pris d'irritation encéphalique est atteint de convulsions à plusieurs reprises dans la journée, on n'est pas fondé à prétendre qu'il y a, dans ce fait, plus de véritable intermittence qu'il n'y en a dans les vomissements qui reparaissent de temps en temps durant une maladie, dans le hoquet, dans les coliques, dans les douleurs de tête, dans la rougeur de la face, etc., qui ne se montrent ordinairement que de temps en temps dans le cours d'une affection.

Le sulfate de quinine peut être utile dans le début de

ces maladies, comme on le verra plus loin, mais à titre de stupéfiant du cerveau et non à titre d'antipériodique.

Dans les irritations et dans les inflammations des autres organes, on ne trouve plus guère l'indication de l'administration du quinquina, quand même les phénomènes de la phlegmasie et ceux de la réaction qu'elle occasionne offriraient quelque rémittence. A supposer que le sulfate de quinine pût tendre à entraver la réaction que l'organe malade exerce sur l'économie, la puissance phlogistique de la partie enflammée l'emporterait constamment sur la puissance hyposthénisante du sulfate de quinine.

Le traitement des fièvres rémittentes a toujours été l'écueil de la théorie qui voulait que le quinquina guérit en tonifiant. En effet, les affections rémittentes sont un terme moyen entre l'état continu et l'état intermittent; un degré d'excitation de plus dans le système nerveux et la fièvre rémittente devient une continue; un degré d'excitation de moins, et elle devient intermittente. Si quelque chose vient stimuler la fièvre rémittente, elle s'aggrave et passe au type continu; si quelque chose vient, au contraire, la calmer, elle se guérit en passant souvent par le type intermittent. Avec ces données, comment comprendre qu'un fort tonique, comme on suppose que le sulfate de quinine à haute dose le serait, puisse empêcher la maladie de passer à l'état continu, et la fasse rétrograder vers l'état intermittent? Cela devrait, au contraire, faire passer la fièvre rémittente à l'état de continue, et augmenter la somme des accidents. L'interprétation que j'ai donnée ne présente pas de pareille contradiction.

Je crois devoir indiquer ici les noms des médecins qui ont conseillé le quinquina dans les fièvres continues graves et dans les fièvres rémittentes.

Ce sont ceux de Quarin (1), Sarcone (2), Cleghorn,

(1) *Methodus medendarum febrium*, 1781, p. 38-39.

(2) *Istoria ragionata de' mali osservati in Napoli*, p. 198.

C. Medicus, Graus (1), Lancisi (2), Syms (3), Zimmermann, Rosen (4), Storck (5), Bouvard (6), de Haen (7), Werlhof (8), Wagler (9), Riche (10), Ramazzini (11), Pellicioni (12), Lettsom (13), Stoll (14), Sydenham.

FIÈVRES LARVÉES.

Il ne reste plus qu'à étudier une dernière espèce de maladie intermittente, celle dans laquelle il n'y a plus de fièvre à proprement parler, ou au moins dans laquelle on ne retrouve plus que l'un de ses éléments, un léger frisson.

Cette espèce a été considérée par les anciens auteurs, tels que Morton, Van-Swiéten, Storck, de Haen, Werlhof et Casimir Medicus, comme constituant une entité pathologique à laquelle ils ont donné le nom de *fièvre larvée* ou *masquée*.

Par cette expression de fièvre, ces judicieux observateurs ont voulu montrer qu'ils reconnaissaient un rapport entre ces affections et la fièvre intermittente, et que, bien que locales par les apparences, elles étaient une maladie qu'il fallait regarder comme générale dans son essence.

Je suis obligé de m'arrêter un peu sur ce point de doctrine, parce qu'il tient de très près aux idées que j'ai émises

(1) *Recherches sur les fièvres*, t. I, p. 51.
(2) *De noxiis paludum effluviis*, p. 229.
(3) *Observations sur les maladies épidémiques*, p. 156.
(4) *Traité des maladies des enfants*, p. 366.
(5) *Semi-tertiana Celsi cortice peruviano curata.*
(6) *De recondita febrium natura*, p. 408.
(7) *Ratio medendi*, t. V, p. 173, et 6, p. 59.
(8) *Opera omnia*, Hanovre, 1775, p. 103.
(9) *Gœlling. tract. de morbo mucoso*, p. 27, 30, 35, 76, 87, 131.
(10) *Taurini constit. epidem.*, p. 385, an. 1720-22.
(11) *De constitutione annorum* 1690-94.
(12) *Sopra la efficacia della china*, 1769.
(13) *Medic. memoirs of general dispens. in London*, art. 1.
(14) *Ratio medendi*, p. 88.

sur l'intermittence ainsi que sur l'action des antipériodiques, et parce qu'il conduit directement à la thérapeutique de ces maladies.

Supposons que par la pensée on ait coupé les nerfs qui, dans une fièvre larvée, conduisent vers l'organe attaqué les influences que lui envoie l'encéphale ; supposons qu'on ait ainsi supprimé toute possibilité d'action de la part du cerveau sur cet organe ; croit-on que cet organe, qu'on aura isolé, puisse souffrir un accès de fièvre larvée, et passer du repos et du calme à l'action et à l'état pathologique ? croit-on qu'alors il puisse de lui-même sortir de son état d'équilibre à jour et heure déterminés d'avance, présenter tous les accidents si variés que peut offrir un accès de fièvre larvée, pour rentrer, au bout d'un temps également fixé d'avance, dans le repos de l'état normal ? Évidemment non : sans l'encéphale, sans son prolongement rachidien, et sans communications nerveuses avec la partie malade, on ne peut comprendre l'intermittence larvée. Or, c'est précisément la nécessité de l'intervention de l'encéphale et de ses dépendances qui constitue l'état de généralité de la maladie, et qui exclut l'idée d'une lésion bornée à la partie sur laquelle se passent les phénomènes apparents des maladies larvées.

M. Jolly a constaté et démontré, ainsi que je l'ai déjà dit pour les névralgies, que les causes des fièvres larvées agissaient souvent, soit sur l'encéphale, soit sur l'ensemble de l'économie, et plus rarement sur l'organe qui est le théâtre des phénomènes morbides.

C'est parce que ces affections réclament, pour se produire et pour développer leurs phases, le concours de systèmes généraux, du système nerveux entre autres, que les anciens observateurs ont montré tant de perspicacité, en les considérant comme des espèces de fièvres, c'est-à-dire comme des maladies résultant de la mise en jeu et du concours d'un assez grand nombre de parties. C'est encore en instituant contre elles le traitement par les antipériodiques, c'est-à-dire l'emploi des moyens qui ont précisément pour

propriété dominante d'empêcher que cette généralisation du mal et que ce concours de l'encéphale ne se produisent, qu'ils ont prouvé la justesse de leur manière de voir.

Que certains de ces auteurs anciens se soient trompés quand ils ont cru que ces fièvres larvées étaient un transport ou une transformation d'une fièvre intermittente, personne ne le nie ; mais malgré ces erreurs qui sont celles du temps, ces profonds observateurs étaient certainement plus près de la vérité et montraient un esprit plus philosophique que ceux de leurs successeurs qui ont affecté de regarder ces maladies comme de simples lésions locales ; leur théorie les menait à une thérapeutique efficace. L'école physiologique, au contraire, qui a cru faire un chef-d'œuvre d'analyse en ne voyant dans les fièvres larvées qu'une maladie locale, et en admettant cependant, comme partie du traitement, les antipériodiques et le quinquina, s'est de cette manière fermé la porte à toute médication rationnelle, et s'est ainsi placée dans cette singulière position, d'observateurs philosophes, que leur profonde analyse conduit précisément à se servir d'une médication empirique, qu'ils emploient, d'après leur aveu même, empiriquement.

Les fièvres larvées sont fort nombreuses, on en trouve une foule d'exemples dans Morton, dans Werlhof, dans Lautter, dans Senac, dans Mercatus, dans l'ouvrage de M. Mongellaz et surtout dans celui de Casimir Medicus.

Elles ont souvent les mêmes causes que les fièvres intermittentes, sévissant ordinairement dans les mêmes lieux, l'une succédant fréquemment à l'autre. Elles sont assez souvent précédées d'un frisson et suivies d'urines avec un sédiment briqueté; leur invasion et leur terminaison sont, comme dans les fièvres intermittentes, brusques et sans transition graduelle. Enfin elles cèdent de préférence au traitement par les antipériodiques.

Il résulte de là que, dans les fièvres larvées, le sulfate de quinine est le médicament principal. Les réflexions auxquelles je me suis livré indiquent assez nettement le mode

d'action de cette substance pour n'avoir plus besoin d'y revenir. Mais comme ces affections se composent d'un fort petit nombre d'actions, et qu'en conséquence il y a moins de facilité à les perturber, il faut employer d'assez fortes doses, celles de 1, de 2 et même de 3 grammes par jour, dans l'intervalle des accès.

La médication spéciale au genre ou à la forme des accidents que présente cette variété de fièvre larvée, vient secondairement et ne doit être considérée que comme l'accessoire du sulfate de quinine.

FIÈVRES CONTINUES.

J'ai traité jusqu'à présent des maladies dans lesquelles la cause morbide n'avait que la puissance de produire un état pathologique d'une durée moindre que vingt-quatre heures, et dans lesquelles le médecin, venant à interposer sa médication entre la cause productrice de la maladie, et les organes influencés par elle, arrêtait sur-le-champ l'effet de la première. Nous voici maintenant en présence d'un ensemble bien plus étendu d'affections dans lesquelles la cause morbide, douée d'une puissance plus grande, produit un état fébrile d'une durée de plusieurs jours au moins : ce n'est plus ici, soit une fièvre, soit un autre trouble, qui ne dure que douze à quinze heures, c'est une maladie fébrile qui peut avoir une durée d'un ou de plusieurs septénaires.

Pour ce nouvel ordre d'affections, la médecine a-t-elle dans les antipériodiques dont il a été fait mention au chapitre précédent, une arme assez puissante pour juguler ces maladies, comme elle l'a pour les maladies intermittentes ? C'est ce qu'il faut étudier.

Lors de la découverte du quinquina, la chose ne faisait pas de doute; les praticiens de cette époque, après avoir constaté l'efficacité de l'écorce du Pérou contre les fièvres intermittentes, durent nécessairement employer ce remède contre les fièvres continues, et ce fut alors qu'on l'appliqua

en quelque sorte à toutes les maladies, mais surtout aux pyrexies. Le résultat de cette thérapeutique banale fut qu'on eut bientôt constaté que le quinquina se comportait avec les fièvres continues autrement qu'avec les fièvres intermittentes, et que, s'il était utile dans les premières, ce n'était pas en les jugulant comme il le faisait pour les fièvres intermittentes. Ainsi Torti dit, d'après Nigrisoli, qu'on n'est jamais assez sûr qu'il n'y a pas quelque inflammation dans une fièvre continue, pour donner le quinquina, qui alors est non-seulement inutile, mais même nuisible. Sydenham (1), dans sa lettre à Robert Brady, écrit que le quinquina est nuisible dans les fièvres inflammatoires. Werlhof est tout aussi explicite, car il dit de ce médicament : « Nocere potius » quam juvare posse, videtur, in febribus naturæ conti- » nentis, nisi perquam benigna sit et fere intermittens. » Ramazzini, Senac et Voulonne sont de la même opinion. Morton, l'un des plus grands partisans de l'écorce du Pérou, avoue qu'il ne convient dans ces maladies que lorsqu'on aperçoit pendant leur cours des rémissions et des exacerbations manifestes. Stahl, Hoffmann, Boerhaave, de Haen, Huxham, Rœderer et Wagler, proscrivent également le quinquina dans les premières périodes des fièvres continues, et ne conseillent de l'administrer que dans les dernières périodes comme tonique, et comme moyen de prévenir le retour de la fièvre.

Évidemment le quinquina et ses dérivés ne jugulent pas les maladies fébriles continues, comme ils jugulent les fièvres intermittentes, et la raison en est facile à saisir. Pour couper une fièvre, il faut deux conditions : la première, que le remède soit plus puissant que la maladie; et la seconde, qu'il puisse être donné pendant une apyrexie, ou pendant une rémission. Je m'explique : supposons que le quinquina ait besoin, pour arrêter un accès de fièvre intermittente ordinaire, d'une puissance égale à deux, la

(1) *De febribus præcipue intermittentibus*, p. 17.

maladie intermittente, qui n'a que des accès d'une durée de dix à douze heures, aura une force de résistance au quinquina égale à un. Le remède sera le plus fort, la maladie cédera. Mais si cette même puissance hyposthénisante égale à deux est mise en rapport avec une maladie fébrile, dont les diverses périodes, au lieu de ne durer que douze heures, dureront de douze à quarante jours, comme cela a lieu dans la plupart des affections fébriles continues, soit pyrexies, soit phlegmasies, il est clair que la résistance que cette maladie opposera au quinquina sera dans la proportion de son intensité, et qu'elle pourra être évaluée au moins à dix ou douze; évidemment la puissance du quinquina sera dépassée de beaucoup par la résistance du mal, et l'effet du remède sera nul.

Quant à la seconde condition, laquelle exige que le quinquina soit donné dans l'apyrexie ou au moins dans la rémission, elle se comprend de suite; cependant je crois devoir y ajouter quelques explications. Les affections intermittentes se composent d'une série de petites maladies séparées les unes des autres par un intervalle de temps plus ou moins long, mais néanmoins assez long pour que le quinquina ait le temps, pendant sa durée, de développer son action thérapeutique. Les choses ne se passent pas de même dans des maladies fébriles continues; dans celles-ci il n'y a qu'un temps d'apyrexie; c'est celui qui précède l'invasion du mal, indiquée par le frisson par lequel débutent quelques-unes de ces maladies; mais une fois ce temps passé, il n'y a plus d'apyrexie, on ne trouve plus que des rémissions plus ou moins évidentes, plus ou moins régulières, et qui ne peuvent guère être prévues à l'avance, de sorte que, dans la majorité des cas, il n'y a aucun moyen d'interposer le quinquina dans un moment opportun. On vient de voir que la puissance hyposthénisante du quinquina était de beaucoup inférieure à la force de production de la maladie; il résulte que, quand même on trouverait l'occasion de donner le quinquina avant le frisson initial des maladies

fébriles continues, on n'obtiendrait de cette administration aucun résultat favorable. Cependant plusieurs praticiens célèbres, et entre autres de Haen ont conseillé le quinquina dans les fièvres continues. Held a soutenu la thèse suivante : « De tempestivo usu corticis peruviani in febribus inflam- » matoriis. Gœttingue, 1775. »

De ce que l'écorce du Pérou n'a pas la propriété d'arrêter brusquement à leur début les maladies fébriles continues, s'ensuit-il qu'elle doive être rejetée du traitement de ces affections et qu'elle ne puisse y être d'aucune utilité? C'est un point qui n'a pas, à mon sens, été suffisamment étudié, et qui peut actuellement, à l'aide des données déjà acquises, être convenablement élucidé.

Il n'est pas douteux qu'une substance douée de la propriété de faire descendre au-dessous de leur type normal les actions principales de la vie, qui, en particulier, influence si notablement la sensibilité, la circulation et la calorification, ne doive, *à priori*, être considérée comme pouvant avoir des effets avantageux dans les maladies où ces actes importants sont exaltés, et comme pouvant modérer les symptômes de ces maladies, en mitiger les phénomènes, en calmer les accidents et en abréger la durée. Or, l'expérience montre que plusieurs de ces prévisions sont exactes.

Pour étudier convenablement les avantages et les inconvénients du quinquina et de ses composés dans les maladies continues, il faut préalablement les diviser en trois groupes principaux : les fièvres pseudo-continues, les pyrexies et les phlegmasies. Je suivrai dans ces trois groupes les effets que peut produire la médication par le quinquina à haute dose.

FIÈVRES PSEUDO-CONTINUES.

Ces maladies, qui participent de la nature des affections intermittentes, offrent cependant les caractères de la continuité. Elles sont un lien entre les maladies continues et

les affections discontinues, prouvant ainsi que la nature ne procède jamais par sauts, et que le médecin, qui n'est que son ministre, doit à son exemple ne point procéder par sauts dans la thérapeutique. En effet, l'expérience a constaté péremptoirement que le quinquina était encore le spécifique, ou au moins le médicament principal, dans les affections pseudo-continues.

On avait depuis longtemps observé que dans les climats chauds et dans les pays marécageux, on rencontrait au milieu des épidémies de fièvres intermittentes et rémittentes, un certain nombre de malades,. qui présentaient les phénomènes généraux propres aux fièvres d'accès, plus les troubles qui étaient particuliers à l'épidémie; et qu'en même temps la fièvre concomitante avait le type continu, sans aucune intermission et sans véritables rémissions. Ces maladies étaient considérées comme étant de la même nature que les fièvres intermittentes et on les traitait avantageusement par le quinquina. Ce fait, signalé par Morton, avait également été reconnu par Torti, et il paraît qu'il n'était pas oublié en Italie, car Bailly dit qu'à Rome, quand des médecins sont réunis en consultation, la première question qui se fait, est celle de savoir si la maladie, continue ou non, à laquelle on a affaire est une fièvre à quinquina. Cela était à peu près dédaigné en France; lorsque parurent les ouvrages de MM. Nepple, Maillot et Boudin, ainsi que le mémoire de M. Laveran, travaux dans lesquels on fut étonné de retrouver la fièvre continente de Morton, subcontinue de Torti, que M. Maillot a appelée pseudo-continue, et de voir quatre observateurs modernes faire, chacun de leur côté, des observations conformes à celles des auteurs plus anciens que je viens de citer.

J'admets cette fièvre, comme le degré le plus élevé de l'action du miasme paludéen et comme le résultat d'une modification organo-pathologique, analogue à celle de la fièvre intermittente. Je comprends l'emploi du quinquina, comme moyen de rendre le système nerveux insensible au

contact du miasme, ou d'empêcher la portion centrale de ce système, si elle n'y est pas insensible, d'aller influencer les organes qui sont sous sa dépendance, et d'y susciter la fièvre. Une fois cette hyposthénisation produite, l'injection des capillaires de l'encéphale et celle des membranes muqueuses, résultat de l'accès précédent, n'ayant plus rien qui les entretienne, doivent nécessairement cesser; l'excitation disparaît faute d'excitant. C'est là tout le secret du succès de la médication.

Les symptômes que présentent les malades peuvent être très intenses, comme on le voit dans le tableau que Lind fait de cette maladie, ou ils peuvent être légers, ainsi que le montrent quelques-unes des observations de M. Laveran (1); dans les deux cas, ils n'en ont pas moins le même fond, et malgré leur ressemblance avec une fièvre continue ordinaire, le traitement, soit antiphlogistique, soit purgatif, est toujours secondaire, et la médication principale est, de l'aveu de tous les bons observateurs, la médication par le sulfate de quinine. Il a fallu que l'indication fût bien évidente pour être admise par des esprits aussi peu disposés à l'accepter, que l'étaient les médecins modernes.

Le sulfate de quinine doit être donné à la dose de 1, 2 et 3 grammes en vingt-quatre heures. Il n'y a plus de moment d'élection, il faut administrer le sulfate de quinine aussitôt que la maladie est reconnue. Je préférerais, dans ce cas, faire prendre ce sel durant dix ou douze heures de suite, puis laisser le malade en repos durant les douze autres heures de la journée, même dans le cas où la fièvre est pernicieuse, que de le donner d'une manière tout à fait continue. Il vaut mieux porter dans les douze heures, la dose aussi haut qu'elle puisse l'être, que de la diminuer de moitié en la faisant durer vingt-quatre heures de suite. On reconnaîtra que la quinine a agi d'une manière suffisante quand

(1) *Recueil des mémoires de médecine, chimie et pharmacie militaires*, t. II, p. 45.

elle aura provoqué les phénomènes cérébraux qui lui sont propres.

Le résultat du traitement confirme la justesse des vues du médecin sur la nature de la maladie, sur l'état organo-pathologique cause des accidents, et sur l'indication à suivre, car la guérison se fait en quelque sorte brusquement et sans transition graduelle, à l'exemple des fièvres intermittentes.

Ces succès démontrent que la prohibition que Voulonne et d'autres ont voulu faire du quinquina dans les affections fébriles continues, n'est pas fondée.

PYREXIES.

Ce groupe comprend la fièvre synoque, la fièvre typhoïde, le typhus, la fièvre jaune, la peste, la fièvre hectique et les maladies éruptives.

La fièvre synoque, ou inflammatoire, étant une pyrexie dans laquelle, à raison de sa brièveté, le quinquina ne doit pas être administré, il n'en sera pas question ici; je ne m'occuperai que des autres espèces.

Les pyrexies présentent comme caractères communs : 1° de ne pouvoir être produites par la lésion anatomique qui les accompagne, et de ne pas avoir, par conséquent, comme point de départ, une altération de tissu suffisante pour expliquer les accidents; 2° de ne pouvoir point être arrêtées à leur début, ni tranchées dans leur cours, par une véritable jugulation; 3° d'offrir pendant la première partie de leur durée, tant qu'il n'y a pas encore de lésion anatomique notable, les oscillations prononcées dans l'intensité des accidents, de véritables rémissions; 4° de s'accompagner de beaucoup de fièvre, d'une grande augmentation de chaleur, des signes d'une congestion cérébrale, et de ceux d'une altération du sang.

Il est évident que le quinquina, et principalement le sulfate de quinine, à raison, de leur propriété hyposthéni-

sante, de la faculté qu'ils poosèdent de ralentir la circulation, de faire baisser la température du corps, et de stupéfier l'encéphale, paraissent de prime abord être un médicament convenable, et jouissant précisément des vertus nécessaires pour combattre les accidents de ces maladies.

FIÈVRE TYPHOIDE ET TYPHUS.

Depuis longtemps le quinquina avait été administré à des doses fort élevées dans les fièvres dites successivement malignes, putrides et adynamiques, avec l'intention de combattre, selon les idées du temps, la malignité, la putridité ou la faiblesse, et l'expérience avait souvent montré que cette médication héroïque avait eu des succès.

Morton est l'un des premiers qui ait employé le quinquina dans les fièvres continues; de son temps ce médicament était devenu le remède de toutes les fièvres.

Mais l'abus dans lequel on était tombé, la difficulté d'établir le diagnostic précis des cas où ce médicament avait réussi, et surtout l'influence des idées dominantes en pathologie, avaient fait tomber son usage en désuétude. A la fin du siècle dernier, le système de Brown, et après lui la classification nosologique de Pinel, relevèrent pour quelque temps le quinquina de ce discrédit, et l'emploi de ce médicament, comme tonique, reprit quelque faveur. Mais l'apparition de la doctrine de Broussais lui fut de nouveau fatale, et l'usage du quinquina était généralement rejeté, lorsqu'en avril 1840 M. le docteur Broqua, médecin de Plaisance, rappela l'attention du monde médical sur ce sujet.

Ce médecin envoya vers cette époque, à l'Académie de médecine, un mémoire destiné à faire connaître les bons effets du sulfate de quinine dans les affections typhoïdes qui régnaient alors d'une manière épidémique dans son pays.

Ce sel était administré à la dose de 10 centigrammes

d'heure en heure sans interruption, jusqu'à l'extinction de la fièvre, en augmentant la dose, si l'intensité de l'affection l'exigeait.

Les succès que l'auteur de cette médication croyait avoir obtenus, ne parurent pas suffisamment évidents à l'Académie, qui, sur le rapport de M. Louis, dans la séance du 20 avril 1841, provoqua sur ce sujet de nouvelles recherches.

L'appel de l'Académie fut entendu ; plusieurs médecins des hôpitaux de Paris s'empressèrent de soumettre à l'expérience la médication proposée : de ce nombre furent : M. Martin-Solon, qui l'essaya sur six malades à l'hôpital Beaujon, desquels un compte rendu fut verbalement transmis à l'Académie ; MM. Rilliet et Barthez (1), qui publièrent six observations de fièvre typhoïde traitée par le sulfate de quinine à la dose de 5 grammes par jour, recueillies à l'hôpital des Enfants, dans le service de M. Jadelot ; MM. Pereyra (2), Champeaux (3) et Boucher (4), qui publièrent, soit dans les journaux, soit dans des thèses, d'assez nombreux faits de ce genre de fièvre, traités avec succès par le sulfate de quinine à des doses de 3 à 4 grammes par jour, dans le service de Kapeler, à l'hôpital Saint-Antoine; M. Saint-Laurent (5), qui a donné un résumé de faits pareils pris dans le service de Husson, à l'Hôtel-Dieu; et enfin, mon collègue d'alors à l'hôpital Cochin, M. le docteur Blache, et moi, qui avons soumis un assez grand nombre de malades à cette méthode de traitement.

Ces essais divers n'ont dû être pris que pour ce qu'ils valaient ; une méthode générale de traitement contre la fièvre typhoïde, qui est une maladie à apparences si diverses, et à indications thérapeutiques si différentes, une mé-

(1) *Archives de médecine*, juin 1841, t. XI, p. 192.

(2) *Emploi du sulfate de quinine à haute dose*, thèse de 1842, n° 20.

(3) *Emploi du sulfate de quinine dans la fièvre typhoïde*, thèse de 1846.

(4) Déjà cité.

(5) Déjà cité.

thode générale, dis-je, ne peut donner lieu à des résultats statistiques parfaitement concluants, qu'à condition d'être appliquée dans les cas où elle convient, et d'être mise de côté dans ceux où elle ne convient pas. Or, les conditions du succès et celles de l'insuccès étaient inconnues, même après le mémoire de M. Broqua ; l'emploi du sulfate de quinine était une sorte de traitement empirique, qui, selon son auteur, avait réussi, et qui fut expérimenté comme tel par les divers médecins qui y eurent recours.

Je présenterai donc, avec quelques détails, l'analyse des faits que j'ai observés avec M. Blache, à l'hôpital Cochin, parce qu'ils sont les plus nombreux de tous ceux qui ont été recueillis, et je donnerai ensuite un résumé des faits observés par les autres médecins.

Loin de moi la prétention d'extraire de ces faits, dont le chiffre est pourtant assez élevé, un résultat précis de guérison ou de mortalité ; mais qu'il me soit permis d'espérer présenter un tableau complet des effets de la médication par le sulfate de quinine à haute dose, qui permette de juger de sa valeur dans la fièvre typhoïde, et d'en tirer des conséquences capables de diriger à l'avenir les praticiens dans l'emploi de cette méthode : j'espère, en leur faisant connaître les effets utiles qu'elle produit, et les accidents nuisibles qu'elle peut provoquer, les mettre à même de juger des circonstances qui indiquent son emploi et de celles qui le contre-indiquent.

Nous avons, M. Blache et moi, traité par le sulfate de quinine tous les malades fortement atteints de fièvre typhoïde, qui entrèrent à l'hôpital Cochin en 1842, malades dont nous avons fidèlement pris l'observation. Ils furent au nombre de quarante-trois.

Voici l'analyse de ces faits.

1° Cas légers. — Dans quatre cas de fièvre typhoïde légère, mais dans lesquels il y avait néanmoins de la stupeur, de la prostration, de la titubation et de la céphalalgie, on donna le sulfate de quinine à la dose de 2 grammes par jour

durant tout le temps de la fièvre. Chez ces quatre malades, l'abdomen offrait soit du météorisme, soit de la sensibilité à la pression, soit de la diarrhée; chez un seul, il y avait des taches lenticulaires, le pouls était de 76 à 80.

Ils étaient malades depuis deux ou trois jours.

Chez tous les quatre on remarqua, dès le lendemain de la première administration du sulfate de quinine, une diminution notable des phénomènes cérébraux; chez deux malades, le pouls se ralentit jusqu'à 60 pulsations, et il y eut suspension de la diarrhée.

Le traitement a duré en moyenne de trois à quatre jours, et les malades sont sortis de l'hôpital du cinquième au dixième jour de la maladie, en bon état.

Il est clair qu'on ne peut rigoureusement tirer de ces quatre faits autre chose, que la constatation d'une amélioration observée du jour au lendemain, dans l'état des malades, à partir du moment où le sulfate de quinine a été administré, mais qu'on n'est pas autorisé à en conclure que la courte durée de la maladie ait été l'effet du traitement. Néanmoins on verra, par la liaison que ces faits ont avec ceux qui vont suivre, qu'ils ont déjà par eux-mêmes une certaine valeur.

La médication par le sulfate de quinine n'a été employée chez ces sujets qu'à titre d'expérimentation, dans le seul but de rechercher si l'effet qu'elle produit sur la circulation et sur la calorification n'aurait pas quelque influence appréciable sur l'état pathologique lui-même. Il est difficile, en effet, de comprendre qu'un modificateur capable de faire baisser le pouls de 15 à 20 pulsations par minute, de ramener la chaleur fébrile de la peau à une température normale, et de débarrasser la tête des divers malaises résultant de la congestion des vaisseaux sanguins de l'encéphale, soit sans influence sur l'état organopathique lui-même qui constitue la maladie. Que la congestion des principaux viscères soit enlevée par la soustraction du sang opérée au moyen des évacuations sanguines, ou par le ralentissement

de la circulation qui fait arriver dans un temps donné une moindre quantité de sang dans leur tissu, le résultat est toujours le même ; l'une des médications n'a pas plus que l'autre d'action directe sur le principe de la maladie.

En administrant le quinquina, dans les premiers temps où cette écorce a été connue, et plus tard en proposant le sulfate de quinine, on avait agi dans la pensée que ce médicament qui, à des doses modérées, pouvait arrêter la fièvre à l'état intermittent, devait à des doses plus élevées déployer la même puissance sur les fièvres à l'état continu. L'expérience des temps passés et celle de ces dernières années, ont montré que cette espérance ne pouvait se réaliser. Je l'ai dit plus haut, le quinquina a bien évidemment le pouvoir d'arrêter un accès de fièvre qui se prépare, mais il n'a plus celui de l'arrêter quand il s'est développé. Aussi, quoiqu'il y ait eu des preuves manifestes de sédation dans le mouvement du sang chez les malades de cette série, et quoique les cas fussent légers, néanmoins la fièvre n'a pas été arrêtée brusquement, comme l'est un accès de fièvre intermittente ; elle s'est dissipée graduellement.

Quoi qu'il en soit, le sulfate de quinine reste toujours dans ces quatre cas, un moyen palliatif doué de la puissance de détruire les accidents les plus saillants de l'état typhoïde et de lui permettre ensuite, de tendre d'une manière calme vers sa terminaison.

Il est bien certain que dans les cas où la fièvre typhoïde s'annonce comme devant être légère, on peut s'abstenir de toute médication très active, et spécialement de celle par le sulfate de quinine. Aussi je conviens que l'emploi de cette médication n'est pas absolument indiqué dans ces cas.

Cependant on pourrait y recourir, si quelque phénomène tenant soit à la circulation, soit à l'état de l'encéphale, devenait prédominant. Alors on n'emploierait que des doses de 15 décigrammes à 2 grammes de sulfate de quinine en solution, et on ne les prescrirait que pendant un petit nombre de jours.

Je passe aux cas de fièvre typhoïde de gravité moyenne.

2° Cas de gravité moyenne. — Chez vingt et un malades, comprenant dix-neuf hommes et deux femmes, âgés presque tous de seize à vingt-quatre ans, et qui avaient de deux à huit jours de maladie avant leur entrée à l'hôpital, la fièvre typhoïde avait une assez grande intensité pour permettre de considérer la maladie comme grave.

Tous avaient présenté des troubles cérébraux, tels que la stupeur, la prostration, la titubation et la céphalalgie ; quatre eurent du délire, chez un il y eut complication de pneumonie ; le plus grand nombre avait eu des taches lenticulaires ; la diarrhée plus ou moins abondante, et le gargouillement, n'avaient manqué que chez trois. Le pouls avait donné de 85 à 120 pulsations, et il avait été en moyenne à 96.

Pendant un temps qui a varié de deux à cinq jours, on a fait chez dix-sept malades, préalablement à l'emploi du sulfate de quinine, usage de la médication antiphlogistique ; cette médication préalable avait été chez quatre malades, une ou deux saignées du bras, et une application de quinze à vingt sangsues ; chez treize une application de cinquante à soixante-dix sangsues, soit au-dessous des apophyses mastoïdes, soit à l'anus. En même temps, ces malades avaient été mis à la diète, à l'usage des boissons et des lavements émollients. Les quatre autres sujets avaient été mis simplement à l'usage des boissons délayantes.

Tous, pendant le temps qu'ils furent soumis à ce traitement, n'avaient éprouvé aucune amélioration soutenue et chez tous, la maladie allait en croissant. Les accidents cérébraux, tels que la prostration, la titubation et la céphalalgie, avaient augmenté, le pouls s'était très notablement élevé ; la fièvre était devenue plus vive, et la peau plus chaude ; il se développait encore des taches lenticulaires.

Ce fut alors qu'on administra le sulfate de quinine seul, à des doses qui ont varié entre 3 et 5 grammes par jour, soit en solution dans une potion ordinaire, soit, ce qui fut

bien plus rare, en pilules ; ce traitement fut continué pendant une durée de cinq à huit jours.

Les modifications qui se sont produites sous l'influence de cette nouvelle médication furent les suivantes :

1° *Sur la circulation.* — Au moment où l'on commença cette médication, le pouls était en moyenne à 96, avec des extrêmes de 85 et de 120 pulsations.

Deux jours après l'emploi de la médication, le pouls, chez dix-huit malades, était descendu à une moyenne de 76, avec des extrêmes de 60 et de 95 pulsations ; chez un seul malade il est resté à 110 pulsations comme avant la médication.

Cinq jours après l'emploi de la médication, la moyenne du pouls était 70, avec des extrêmes de 65 et de 80. Le degré du ralentissement a généralement été en proportion de sa fréquence antérieure. Ainsi ce fut sur des pouls de 110 et de 120 pulsations qu'il y eut des abaissements de 25 à 30 pulsations par minute.

Je dois dire que dans un certain nombre de cas, le pouls avait repris quelque fréquence durant le temps qui s'est écoulé entre la cessation du sulfate de quinine et la convalescence, et l'on a pu remarquer que cela avait eu lui chez quelques-uns des malades qui avaient pris le sulfate de quinine pendant un temps plus long que les autres.

En même temps que le pouls perdait de sa fréquence, il subissait une autre modification fort remarquable. On connaît le pouls rapide, ondoyant, mou, dicrote, qui est le propre de la fièvre typhoïde. Or, à mesure que le pouls se ralentissait, il devenait moins vif, moins ondoyant ; le type dicrote disparaissait, et l'artère semblait se rapetisser.

2° *Sur la chaleur.* — M. le docteur Roger a fait connaître que l'élévation de la température de la peau, propre à la fièvre typhoïde, était considérable.

Chez nos malades la température de la peau n'avait pas été prise au thermomètre, car à cette époque on n'avait pas de données thermométriques sur ce point ; mais il est cer-

tain que chez eux la peau était chaude et sèche avant l'emploi de la médication, et qu'au bout de deux jours, l'enveloppe cutanée était devenue à peu près fraîche; elle avait perdu cette âcreté si désagréable au toucher, qui constitue le caractère de la fièvre typhoïde.

3° *Troubles cérébraux.* — Leur diminution s'est produite un peu moins rapidement que les modifications précédentes. Chez seize malades le délire, la prostration, la stupeur et la céphalalgie, ont très notablement diminué, ou même ont cessé, du second au quatrième jour de l'emploi du sulfate de quinine; et chez les cinq autres, ces accidents ont cessé du sixième au huitième jour.

Avant la médication par le sulfate de quinine, le plus grand nombre de ces sujets étaient accablés, affaissés; leur figure exprimait l'abattement. Au bout de quelques jours de traitement, on les trouvait plus éveillés, plus vifs, leur figure était plus animée; ils se mettaient d'eux-mêmes sur leur séant, et se montraient bien plus disposés à parler et à se mouvoir.

4° *Troubles du tube digestif.* — L'action sur le tube digestif a été beaucoup moins prononcée; la diarrhée n'a cessé, avant le cinquième jour de l'emploi du sulfate de quinine, que chez six malades; elle persista du cinquième au dixième jour chez quatre, et du dixième au seizième chez cinq; chez les autres, elle se maintint plus longtemps. L'appétit s'est fait sentir un peu plus tôt; presque constamment il devança d'un à deux jours la cessation de la diarrhée.

Comme la médication par le sulfate de quinine a été commencée à des époques très variables du début de la maladie, il en résulte que le chiffre des améliorations qui correspond à la médication prouve beaucoup en sa faveur, puisqu'il est le même quelle que soit l'époque à laquelle a commencé le traitement par le sel de quinine.

Enfin la convalescence a eu lieu du douzième au quinzième jour, à partir du moment où les malades se sont

alités, chez deux ; du quinzième au vingtième, chez cinq ; du vingtième au vingt-cinquième, chez trois; du vingt-cinquième au trentième, chez six, et du trentième au trente-cinquième, chez cinq.

Les phénomènes morbides qu'on a pu rapporter au sulfate de quinine ont été peu marqués; les plus saillants furent des tintements très fatigants d'oreilles, la dureté de l'ouïe et la sensibilité des yeux à la lumière.

Si l'influence du sulfate de quinine a pu paraître problématique chez les malades de la première catégorie, le même doute ne peut plus exister pour ceux de la seconde catégorie.

En effet, les quatre cinquièmes d'entre eux, avant d'être mis à l'usage du sulfate de quinine, avaient suivi un traitement antiphlogistique plus ou moins actif pendant un nombre de jours qui a été différent pour chacun d'eux, et chez tous, la maladie allait graduellement en croissant. C'est alors qu'on a eu recours au sel du quinquina. Or, quelle que fût l'époque à laquelle était alors arrivée la fièvre typhoïde, on observa constamment, aussitôt l'emploi de la nouvelle médication, une diminution notable de la fréquence du pouls et de l'élévation de la température du corps, en même temps qu'une sédation très notable dans l'intensité des accidents cérébraux.

Chez un certain nombre de malades, après avoir constaté pendant quelques jours une grande modification dans le pouls, on a vu la fréquence de celui-ci revenir, souvent même sans que la maladie eût augmenté : chez eux, la puissance hyposthénisante du sulfate de quinine, après l'avoir emporté sur la force avec laquelle se produisait la fièvre, a fini, en raison de l'assuétude que prend si facilement l'économie, par être inférieure à cette dernière qui a repris le dessus. Le retour secondaire de l'accélération du pouls prouve, bien évidemment, dans ce cas, l'action directe de la médication sur le cœur.

Quoi qu'il en soit, l'effet sur la circulation s'est produit

le plus habituellement dès le premier jour du traitement, et a été en augmentant pendant les trois ou quatre jours suivants. Dans quelques cas, il a accompagné le décroissement des autres phénomènes de la maladie; dans d'autres, ceux-ci persistaient au même degré, quoique le pouls se fût ralenti; et enfin il y eut quelques cas où le ralentissement du pouls coïncida avec une augmentation de ces mêmes phénomènes, circonstances qui prouvent encore l'action directe sur la circulation.

Il y eut quelques malades chez lesquels le pouls ne fut pas ralenti, mais il n'y en eut point chez lesquels il se soit accéléré.

Les accidents cérébraux ont aussi subi une influence très évidente, mais elle a constamment été moins prompte que celle qu'a subie la circulation; elle ne s'est produite le plus souvent d'une manière notable qu'au bout de deux à quatre jours, mais aussi elle a été graduellement croissante, et, dans aucun cas, il n'y a eu de reprise de ces accidents.

Quoique le sulfate de quinine ait été donné chez ces malades, à des doses plus élevées que chez ceux de la première catégorie, et que l'administration en ait été prolongée plus longtemps, puisqu'il en est qui ont pris jusqu'à 30 et 34 grammes de sulfate de quinine, on n'a point observé chez la plupart de ces sujets, des accidents notables d'irritation du tube digestif. Ainsi point de vomissements notables; plusieurs fois la langue, sèche au premier abord, s'est humectée ensuite, et dans aucun cas ne s'est séchée; point de douleurs épigastriques notables, et rien dans la diarrhée qui dépassât les limites ordinaires.

Chez un bon nombre des malades, la fièvre et les troubles cérébraux étant apaisés, il ne restait plus jusqu'au moment de la convalescence, que de la faiblesse, un peu de soif, d'anorexie, une langue un peu blanche, des taches lenticulaires et un peu de diarrhée.

J'arrive aux cas de fièvre typhoïde fort grave.

3° Cas très graves. — Cette classe comprend dix ma-

lades, neuf hommes et une femme, dont l'âge a varié de douze à vingt-cinq ans, plusieurs d'entre eux ayant une constitution détériorée.

Ils étaient alités avant leur entrée à l'hôpital, depuis un temps qui a varié de quatre à huit jours.

Leur état était fort grave, et, lors de leur entrée, le pronostic avait été douteux, relativement à l'issue de la maladie.

Deux d'entre eux offraient une complication de méningo-encéphalite, avec délire et mouvements convulsifs. Un troisième avait une méningite spinale avec roideur du cou. Un quatrième avait une pneumonie qui fut suivie de varicelle; enfin une femme était atteinte de chlorose. Tous avaient une diarrhée intense et des taches lenticulaires.

Ils furent traités par le sulfate de quinine à la dose de 3 à 4 grammes par jour; les adoucissants n'ayant été employés que comme moyen accessoire, le sel de quinquina fut administré dès le premier jour, et la durée du traitement par le sel de quinine fut de six à huit jours.

1° *Circulation.* — Avant la médication, le pouls était en moyenne à 98 pulsations avec 125 et 68 pour termes extrêmes.

Au bout de deux jours, il était en moyenne à 75, ayant 60 et 90 pour extrêmes. Différence, 23 pulsations par minute.

La température de la peau suivit dans son décroissement le ralentissement du pouls.

2° *Troubles cérébraux.* — Ils ont diminué dès le second jour du traitement chez deux malades, dès le troisième jour chez trois, et du cinquième au sixième jour chez les trois autres. Chez un seul ils n'ont cessé que le septième jour. Le délire, la roideur du cou et les mouvements convulsifs, ont cédé du second au troisième jour du traitement.

3° *Troubles du tube digestif.* — La diarrhée a cessé le troisième, le quatrième, le cinquième et le sixième jour,

chez cinq malades ; chez les six autres, elle a duré du neuvième au quinzième jour.

L'appétit s'est fait sentir à peu près au même moment que celui où la diarrhée a cessé.

Les troubles occasionnés par le sulfate de quinine n'ont pas été plus marqués que dans la catégorie précédente, bien que quelques malades eussent pris jusqu'à 30 grammes de sulfate de quinine en huit jours.

La convalescence a eu lieu les huitième, quatorzième, dix-huitième, vingt-deuxième, vingt-quatrième, vingt-sixième et vingt-huitième jour de la maladie, ce qui donne, pour durée moyenne de la maladie dans ces cas graves, vingt jours deux tiers de durée.

Les choses se sont passées, chez les malades de cette catégorie, comme elles l'avaient fait chez ceux de la catégorie précédente. D'abord ralentissement de la circulation chez la plupart ; puis, un peu plus tard, diminution des accidents cérébraux, et enfin marche graduelle de la maladie vers la convalescence, sans troubles bien grands et presque sans fièvre. Chez le plus petit nombre, aucun effet appréciable de la médication ; mais chez aucun d'eux on n'a observé d'accroissement des phénomènes typhoïdes, et, en résumé, on trouve une moyenne de durée de la maladie, d'un chiffre peu élevé.

Un fait doit frapper ici, c'est l'action spécifique du sulfate de quinine sur les accidents cérébraux. Cela fut, pour mon collègue Blache et pour moi, un sujet d'étonnement, que de voir une substance qui provoque la céphalalgie, les vertiges, la titubation, l'épistaxis, posséder précisément la propriété d'arrêter ces mêmes phénomènes dans une maladie dont ils sont l'un des accompagnements les plus fréquents. Ainsi, nous avons vu les mouvements convulsifs, le délire, la roideur du cou disparaître en quelques jours sous son influence. J'ai, depuis ce temps, eu maintes fois l'occasion d'administrer le sulfate de quinine à haute dose, pour des fièvres typhoïdes, dans lesquelles prédominait le délire, l'agitation

nocturne, et j'ai fort souvent réussi à calmer très promptement les accidents. On connaît cette forme que revêt quelquefois la fièvre typhoïde, quand dans les derniers jours, et alors qu'ils sont près de succomber, les malades tombent dans un état d'agitation extrême; ils marmottent constamment, leur face est animée, leurs yeux sont brillants, toute leur peau est rouge, chaude et couverte de sueur; leurs membres sont en proie à un tremblement de tous les muscles, et leur pouls vif est d'une rapidité extrême. Dans de pareils cas, j'ai vu plusieurs fois, pendant un et deux jours, ces accidents se modérer notablement sous l'influence du sulfate de quinine, et l'état général du malade présenter une amélioration évidente, mais malheureusement pas assez complète, car le plus ordinairement l'intensité du mal l'a emporté sur la puissance du remède, et, après un ou deux jours de rémission, les accidents reprenaient leur première intensité.

Comment expliquer une semblable action? Est-elle consécutive à l'effet sédatif que le sulfate de quinine exerce sur la circulation? en est-elle indépendante?

Nul doute que la diminution dans la force et dans la fréquence avec lesquelles le cœur lance le sang vers l'encéphale, ne doive entrer pour une part quelconque dans cette influence si singulière; l'action sur la circulation a toujours précédé chez nos malades l'action sur l'encéphale. En thérapeutique, l'un des moyens les plus puissants de modifier les phénomènes d'excitation cérébrale et de congestion sanguine vers le cerveau, est la soustraction du sang, et surtout celle du sang des vaisseaux de l'encéphale. En prophylactique, on sait que tout ce qui provoque les battements du cœur, le vin, le thé, le café, les alcooliques, etc., provoque également l'excitation de l'encéphale. Aussi attaché-je une grande importance à cet effet, et le regardé-je comme une des conséquences le plus bienfaisantes de l'emploi des sels de quinine. Je m'explique par là cette différence si grande entre l'action des opiacés et celle de la quinine

dans les fièvres typhoïdes. En effet, l'inefficacité des préparations opiacées dans les fièvres typhoïdes est un fait observé par tous les médecins; entraîné moi-même par l'analogie, j'ai, à plusieurs reprises, administré l'opium dans cette maladie, pour combattre les accidents cérébraux, et toutes les fois j'ai été obligé d'y renoncer. Les opiacés n'ont pas la puissance d'hyposthéniser le cœur, comme les quinacés, et il est possible que cette différence de propriétés explique la différence d'action.

Quoi qu'il en soit, il est certain que le ralentissement de la circulation n'est pas la seule cause de la diminution des accidents cérébraux. L'action hyposthénisante du sulfate de quinine sur l'encéphale est, ainsi qu'on l'a vu, trop puissante pour ne pas avoir ici une influence directe. MM. Bally et Delens ont constaté cette action sur des malades à l'état apyrétique. J'ai rapporté, dans les diverses parties de mon travail, des cas assez nombreux où le pouls s'était ralenti, bien que les phénomènes cérébraux eussent persisté avec la même intensité.

On connaît l'influence des opiacés dans le *delirium tremens*, dans l'encéphalopathie saturnine; celle de l'ammoniaque sur l'ivresse : eh bien ! le sulfate de quinine exerce sur les phénomènes cérébraux qui se produisent dans la fièvre typhoïde, une action comparable à celles-là. L'effet qui se manifeste alors ne peut mieux être comparé qu'à celui qu'on observe chez un sujet qui sort de l'état d'ivresse, il n'y a de différence que dans le temps que la chose met à se faire : la pesanteur de tête, la prostration, la stupeur, la titubation, les vertiges, l'état obtus des sens et de l'intelligence, l'air hébété de la figure, le vague des yeux, le bourdonnement d'oreilles, la lenteur et la difficulté de la parole, diminuent graduellement, puis se dissipent en quelques jours, pour faire place à la vivacité, au mouvement, à la liberté de l'intelligence et de la parole, à la fermeté de la vue, à la légèreté de la tête, à l'aspect normal de la face et à l'assurance dans la position assise.

Enfin, les phénomènes cérébraux de la fièvre typhoïde, une fois dissipés, n'ont point reparu, bien que chez un certain nombre de malades le pouls eût plus tard repris de la fréquence.

Tout cela prouve bien une action directe sur l'encéphale, action qu'il faut évidemment rapporter à la puissance hyposthénisante du quinquina sur le système nerveux général.

Nous n'avons pas observé, mon collègue Blache et moi, les effets fâcheux qu'on a observés ailleurs. Ainsi, MM. Pereira et Boucher parlent de convulsions observées quelquefois chez leurs malades ; nous croyons que ces accidents ont été le résultat de l'administration mal réglée du sulfate de quinine. Il est probable qu'on a, dans ces cas, fait prendre de trop fortes doses de ce sel à la fois, et surtout il est presque certain que les malades n'ont pas été assez soigneusement suivis dans la journée pour faire cesser l'usage du sel au moment où se sont montrés les prodromes d'excitation cérébrale. Chez ces malades, trop de sulfate de quinine a pénétré à la fois dans l'encéphale, et il est arrivé chez eux ce qui se produit chez les animaux quand on injecte une forte quantité de ce sel dans les carotides vers l'encéphale, l'action stimulante primitive de la quinine se fait sentir.

4° Cas qui se sont terminés par la mort. — Sur les soixante et un malades traités dans le courant de l'été de 1842 par mon collègue, M. Blache, et par moi, quarante-trois, parmi lesquels se sont trouvés tous ceux qui étaient gravement atteints, furent traités, soit en partie, soit complétement, par le sulfate de quinine ; et sur tout ce nombre il y eut huit morts, ce qui donne une proportion approximative d'une mortalité d'un huitième. On sait que la proportion ordinaire est d'un cinquième. Je n'attribue point d'une manière affirmative le succès au traitement, attendu que, cette année-là, les malades étaient pour la plupart des ouvriers travaillant aux fortifications de Paris, par conséquent des hommes jeunes et assez forts.

Ces huit malades se composaient de cinq hommes et de trois femmes, de l'âge de dix-huit à vingt-trois ans, excepté l'un d'eux qui avait quarante ans. Ils étaient pour la plupart assez forts et en assez bon état avant leur maladie ; ils avaient presque tous de six à huit jours d'alitement avant leur entrée à l'hôpital.

Chez six d'entre eux, les accidents typhoïdes étaient fort graves au début, et tout annonçait chez eux que le mal était à un haut degré. Deux seulement ne paraissaient pas fortement atteints ; ce ne fut que graduellement que la maladie augmenta. Tous avaient la stupeur, la titubation, la prostration et la céphalalgie ; chez trois il y avait du délire. Cinq avaient la langue sèche et brune ; chez trois, l'abdomen présentait des signes de phlegmasie intense ; le pouls était en moyenne à 87 pulsations. Chez l'un il y avait les roideurs du cou, indiquant la lésion de la partie supérieure du prolongement rachidien ; chez un autre il existait une rétention de l'urine dans la vessie.

Six furent saignés ou subirent d'une à trois applications de sangsues, soit au cou, soit à l'anus, avant qu'on en vînt à l'administration du sulfate de quinine. Dans tous les cas, ce sel ne fut employé qu'à cause de l'aggravation des accidents.

Il fut administré du premier au cinquième jour chez six malades, du douzième au dix-septième jour chez les deux derniers. La dose fut le plus ordinairement portée à 4 grammes par jour ; au moment de l'administration, le pouls était en moyenne à 104 pulsations, avec des extrêmes de 118 à 95 pulsations. Il avait par conséquent augmenté de 17 pulsations depuis l'entrée, sous l'influence des antiphlogistiques.

Dans les deux jours qui suivirent la médication, le pouls avait éprouvé une notable diminution ; il était en moyenne à 80 5/8 avec des extrêmes de 65 et de 90 pulsations ; par conséquent il y avait une diminution de 24 pulsations à la minute.

Chez six d'entre eux, les accidents cérébraux diminuèrent d'intensité pendant les deux ou trois premiers jours, pour augmenter quelques jours après : ce furent ceux qui avaient du délire et de l'agitation ; chez les autres, la maladie alla constamment en croissant. Chez deux d'entre eux, chez lesquels la prostration et l'état adynamique dominaient, ce genre d'accidents fut très notablement augmenté, et la mort arriva rapidement.

Les phénomènes d'inflammation du tube digestif n'ont point paru s'accroître; la diarrhée n'a point sensiblement augmenté, si ce n'est chez un sujet où elle prit des proportions considérables, et chez deux malades dont la mort eut lieu par l'épuisement occasionné par la diarrhée. Dans les autres cas, la tuméfaction de l'abdomen resta la même.

La mort eut lieu au troisième jour après l'entrée à l'hôpital chez un, du neuvième au douzième jour chez cinq, et chez les deux autres au quarante-sixième et au quatre-vingt-deuxième jour.

A l'autopsie on trouva, chez quatre d'entre eux, des signes non douteux de méningite; chez deux il y avait dans le tube digestif des signes de phlegmasie plus intense que ceux qu'on rencontre ordinairement; chez un d'eux il y avait une gangrène de l'S iliaque du côlon.

La rate avait son volume normal sur deux sujets, chez les six autres elle avait doublé ou triplé de volume.

La science peut souvent tirer plus d'enseignements des cas malheureux que des cas dans lesquels la maladie a été suivie de guérison ; aussi ferai-je encore quelques réflexions sur ces huit derniers malades.

Sur tous, excepté chez deux, le pouls a subi un ralentissement remarquable durant les deux ou trois premiers jours de l'administration du sulfate de quinine; chez quelques-uns ce ralentissement a persisté jusqu'à la mort; chez les autres le pouls, au bout de quelques jours, a repris de la fréquence; enfin, chez un, sur lequel l'administration du sulfate de quinine fut suspendue pendant quelques jours,

puis reprise, le pouls suivit les oscillations de la médication : fréquent avant la quinine, il s'est ralenti aussitôt l'emploi du sel ; puis il reprit de la fréquence aussitôt la suspension, pour se ralentir de 12 à 15 pulsations aussitôt la reprise du médicament.

L'influence sur l'encéphale a été fort remarquable, car malgré la gravité de la maladie chez tous les malades, et bien qu'il y eût un accroissement des accidents jusqu'au moment où l'on administra le sulfate de quinine, on vit aussitôt les troubles cérébraux, quels qu'ils fussent, diminuer d'intensité chez le plus grand nombre des malades ; et cela fut d'autant plus remarquable, qu'à l'autopsie il existait des preuves de phlegmasie de l'encéphale ou de ses méninges : seulement cette diminution ne fut que momentanée, la maladie, plus forte que le remède n'était puissant, l'emporta sur lui au bout de quelques jours.

Enfin, je dois fixer l'attention sur ce qui est arrivé chez deux malades qui étaient dans l'état adynamique, avec une extrême prostration, un affaiblissement excessif, une chaleur peu élevée de la peau, et un pouls mou, faible et médiocrement fréquent. L'action hyposthénisante du sulfate de quinine augmenta la dépression, et les malades périrent ayant l'un 70, l'autre 80 pulsations.

On doit conclure de ces deux faits, que l'action stupéfiante du sulfate de quinine doit être à redouter quand la fièvre typhoïde prend la forme adynamique, car elle augmente rapidement les accidents adynamiques.

Chez un seul malade, les phénomènes d'excitation cérébrale ont été constamment en augmentant. Aussi, quand les accidents provenant de la lésion de l'encéphale reprennent une certaine intensité, au bout de quelques jours de l'administration du sulfate de quinine, il faut, s'ils ne cèdent pas au bout d'un à deux jours, la cesser, crainte d'augmenter la congestion cérébrale.

Je porterai de nouveau l'attention sur ce qui s'est passé sur le tube digestif, d'autant mieux que dans les faits pré-

cédents l'action excitante du sulfate de quinine sur ce tube s'est peu fait remarquer. On a trouvé des traces d'inflammation de la membrane muqueuse de cette partie, à un degré plus élevé que d'habitude sur trois sujets, chez lesquels le sulfate de quinine avait été donné pendant plus de huit jours, et l'un d'eux, qui l'avait pris en poudre insoluble, avait une large ulcération gangréneuse dans le gros intestin. Il est probable que dans ces cas le sulfate de quinine a été nuisible au tube digestif, et qu'un emploi moins prolongé de cette substance eût mieux réussi.

Aussi je regarde comme une pratique importante de ne jamais donner le sulfate de quinine à haute dose plus de six à huit jours dans cette maladie ; au bout de ce temps, on s'est rendu maître des principaux accidents de la maladie sur lesquels ce médicament a prise, ou bien on n'a pas eu d'action sur eux, et par conséquent, dans les deux cas, il est inutile de continuer plus longtemps.

Chez les malades qui précèdent, le traitement avait été spécialement dirigé contre l'état morbide général, et nous avions, mon collègue Blache et moi, peu fixé notre attention sur l'influence de ce genre de médication sur les exacerbations que présente habituellement la fièvre typhoïde.

Tous les médecins savent qu'en général les malades affectés de cette pyrexie ont une exacerbation dans les accidents fébriles, portée au point de constituer un véritable paroxysme, qui commence vers trois heures de l'après-midi, et qui dure jusque près de minuit ; tous savent aussi que de minuit à une ou deux heures de l'après-midi, il existe une rémission très prononcée : ces alternatives, peu marquées durant le premier septénaire, deviennent de plus en plus évidentes à mesure que la maladie avance, et finissent assez souvent par être tellement prononcées, qu'elles se rapprochent presque d'une véritable fièvre rémittente. L'évidence de ce fait a frappé tous les bons observateurs et on le voit consigné dans tous les ouvrages.

Je n'ai, depuis dix ans, négligé aucune occasion d'em-

ployer le sulfate de quinine à hautes doses dans les cas où les paroxysmes du soir étaient un phénomène dominant, et j'ai le plus souvent réussi à les arrêter en trois ou quatre jours. Le sel de quinine était pris à des doses qui ont varié entre 15 et 25 décigrammes en solution, qu'on faisait prendre de minuit à huit heures du matin, pendant le moment de la rémission. A la seconde potion, on commençait à constater la diminution de la fréquence du pouls, de la chaleur de la peau et de l'agitation concomitante : aussi est-ce un moyen dont j'use avec d'autant plus de certitude de succès, que la rémission est plus prononcée.

Si l'on réunit en un faisceau les résultats des travaux de MM. Rilliet et Barthez, Saint-Laurent, Pereira, Champeaux et Boucher, qui ont observé des fièvres typhoïdes traitées par le sulfate de quinine, on trouve :

1° *Pour la circulation.* — MM. Rilliet et Barthez ont constaté que sur six enfants qu'ils ont traités, le pouls, qui, avant la médication par le sulfate de quinine, était en moyenne à 124 pulsations 1/3, fut aussitôt après elle en moyenne de 97. Il y eut chez quelques-uns de leurs malades des différences de 52, de 42 et de 30 pulsations par minute.

M. Saint-Laurent a également observé, sur plus de la moitié des douze malades qu'il a vu traiter par Husson, un abaissement notable du pouls ; mais comme chez ces malades le sulfate de quinine a été donné en pilules, l'effet a été moins évident qu'avec les autres observateurs.

M. Pereira a constaté ce ralentissement chez presque tous les treize malades auxquels on donnait 4 grammes de sulfate de quinine par jour. Chez eux le pouls, compté la veille de l'administration du sulfate de quinine, était en moyenne à 101 pulsations, les deux termes extrêmes étant 92 et 115 ; tandis que le lendemain et les jours suivants il était tombé à 82 pulsations 3/11, les extrêmes étant 60 et 100. Il n'y eut que deux malades chez lesquels le ralentissement ne fut pas remarqué ; mais il n'y eut point d'accé-

lération de pouls chez eux, quoique la maladie fût allée en croissant.

M. Boucher (de Ville-Jossy), qui a vu vingt-trois malades traités de la fièvre typhoïde par M. Kapeler, assure aussi que le pouls s'est ralenti après l'usage du sulfate de quinine dans la majorité des cas.

Il ne donne dans sa thèse que deux observations complètes de cas très graves, dans lesquelles le pouls était à 120 et à 100 avant la médication, et dans lesquelles il tomba à 76 et 74 aussitôt après elle.

Tous les observateurs, même M. Saint-Laurent, ont noté comme une chose constante la diminution considérable de la chaleur âcre de la peau.

2° *Pour les troubles cérébraux.* — Les praticiens que je viens de citer ont tous également, à l'exception de M. Saint-Laurent, été frappés de la sédation qu'ils ont remarquée. Tous s'accordent à reconnaître que la prostration et la stupeur ont été très notablement et très promptement modifiées; quelques-uns d'entre eux disent que les malades semblent se réveiller d'un profond sommeil.

MM. Pereira, Rilliet et Barthez, ont vu le délire et la céphalalgie cesser en même temps que le pouls diminuait de fréquence. Ils disent avoir remarqué que le *facies* des malades et l'expression générale de leur personne offraient une amélioration remarquable.

M. Champeaux cite à ce sujet le fait d'un homme chez lequel 1 gramme de sulfate de quinine arrêta brusquement un délire qui existait depuis la veille.

3° *Pour les troubles du tube digestif.* — L'accord est le même. MM. Rilliet et Barthez, Pereira, Boucher, Champeaux, n'ont point remarqué d'augmentation notable de la phlegmasie du tube digestif, dans la majorité des cas; M. Saint-Laurent est le seul qui dise en avoir souvent observé.

4° *Pour la rate.* — M. Rayer, se fondant sur l'intumescence de cet organe dans ce genre de fièvre, a donné

avec succès le sulfate de quinine, et M. Piorry, dans d'assez nombreux cas, dit avoir obtenu le même résultat. MM. Pereira, Champeaux, Rilliet et Barthez, ont fait la même observation.

5° *Pour les exacerbations.* — Les mêmes médecins pensent avoir constaté que le sulfate de quinine avait de l'influence sur elles, et Kapeler, au dire de M. Champeaux, aurait, pour cette raison, dirigé l'administration de ce sel comme on le fait dans les fièvres intermittentes.

M. le docteur Mazade a communiqué à l'Académie de médecine, en avril 1848, une série d'observations de fièvres typhoïdes ayant présenté vers la fin de leur cours une marche rémittente, qui avaient été combattues avec succès par le sulfate de quinine. M. Jacquot, dans l'article dont j'ai fait mention plus haut, a présenté un assez grand nombre d'observations dans lesquelles de semblables rémissions, traitées par la même médication, avaient été arrêtées de la même manière. Ces résultats sont d'accord avec la pratique des siècles derniers, pendant lesquels on administrait dans ces cas le quinquina en substance.

Il n'est pas possible de déduire, des faits connus jusqu'à présent, des données suffisantes pour établir des moyennes de durée et de mortalité des fièvres typhoïdes ainsi traitées, qui puisent être comparées à celles que donnent les autres modes de traitement. Une chose est cependant certaine, c'est que les divers observateurs qui viennent d'être cités, à l'exception de M. Saint-Laurent, qui ne conclut à rien sous ce rapport, s'accordent à reconnaître qu'en moyenne la maladie, d'après les cas observés par eux, n'a pas eu ni plus de durée, ni plus de mortalité que par tout autre traitement.

Mais si l'on ne peut rien présenter de précis sur un chiffre de durée et de mortalité, on peut tirer des inductions plus positives sur les autres parties des effets thérapeutiques de cette médication.

Je crois pouvoir, d'après mon expérience propre, et

d'après les travaux des autres observateurs, présenter les considérations suivantes :

1° L'emploi du sulfate de quinine ne peut pas constituer une méthode générale et banale de traitement de la fièvre typhoïde ; cette médication ne convient que dans certains cas déterminés, et peut-être dans certaines épidémies ; le plus souvent elle ne peut, à l'exemple de la plupart des médications, être employée que comme moyen de combattre, soit certaines formes de la maladie, soit certains accidents prédominants.

Pour cette raison, le sulfate de quinine ne doit être administré que temporairement, pendant un certain laps de temps, lequel ne doit guère dépasser une huitaine de jours.

2° Les effets les plus apparents de cette médication se produisent sur la circulation, sur la calorification et sur les accidents dépendants du trouble de l'encéphale.

Ainsi la fièvre est influencée d'une manière non douteuse, et dans la fréquence du pouls, et dans la température de la peau ; par conséquent, on peut diminuer l'un des symptômes les plus gênants pour les malades, prévenir les congestions et les phlegmasies viscérales qui, selon la remarque de M. Louis, sont si facilement produites par la permanence de l'état fébrile, et enfin exercer une action indirecte, mais très puissante, sur les accidents qui résultent de l'excitation et de la congestion sanguine vers l'encéphale. Par conséquent aussi, la médication par le sulfate de quinine, convenable quand la fièvre et très vive, et quand la température de la peau est très élevée, ne le sera plus, toutes les fois qu'il y aura peu de fréquence du pouls et peu d'augmentation de la chaleur de la peau.

Après la modification dans la circulation, il s'en manifeste une également très notable dans les phénomènes morbides provenant de la lésion de l'encéphale.

Aussi dans tous les cas où ces phénomènes dominent, le sulfate de quinine sera un puissant moyen de les faire

cesser, et quand ils seront portés à un haut degré (la prostration exceptée), il devra être administré.

Le sulfate de quinine réussira donc principalement dans les cas où la fièvre typhoïde s'accompagne de céphalalgie, de titubation, d'agitation et de délire, quand l'œil est vif et la face animée, quand enfin cette fièvre revêt la forme méningienne ou la forme ataxique. Au contraire, quand il y a prostration, stupeur, décubitus dorsal, tendance continuelle au sommeil, état comateux, il faut éviter le sulfate de quinine qui augmenterait promptement et notablement les accidents.

3° L'action excitante du sulfate de quinine sur la membrane muqueuse du tube digestif est fort bornée; et à moins de signes bien évidents de phlegmasie du tube digestif, le sulfate de quinine, donné pendant une huitaine de jours seulement, à quelque dose que ce soit, ne peut guère avoir de mauvais effet sur cette membrane. Mais ce médicament ne doit être administré qu'avec une grande prudence dans les cas de fièvre typhoïde où il y a des signes directs d'une phlegmasie intense du tube digestif.

4° La fièvre typhoïde, accompagnée de rémissions et d'exacerbations très prononcées et régulières, peut être favorablement influencée par l'administration du sulfate de quinine, pratiquée suivant le mode usité contre les affections intermittentes.

5° Enfin, soit en raison de la faiblesse de l'absorption qui se fait à la surface du tube digestif, soit à raison de l'état obtus de la sensibilité de l'encéphale, le sulfate de quinine peut, dans la fièvre typhoïde, être porté sans le moindre inconvénient à des doses plus élevées qu'on ne pourrait le faire dans toute autre maladie.

Cependant des doses de 1 gramme à 15 décigrammes par jour suffisent dans les cas peu graves ; dans ceux qui le sont plus, on doit porter la dose de 15 à 20 décigrammes, et enfin dans les cas les plus graves aller à 3 et 4 grammes par jour.

Lorsqu'il y a lieu de craindre que le malade, trop excitable, ne supporte pas bien le sulfate de quinine, on pourrait avoir recours à l'extrait mou de quinquina que l'expérience a constaté être plus doux, et en donner de 3 à 6 grammes par jour.

Enfin, lors de la phlegmasie du tube digestif, on devra donner le quinquina en lavement, et alors ce sera encore l'extrait mou qu'on devra préférer.

FIÈVRE JAUNE.

Si la médication par le sulfate de quinine à haute dose est indiquée dans la fièvre typhoïde, elle l'est à plus forte raison dans la fièvre jaune, où la chaleur de la peau, la fréquence du pouls et le trouble des fonctions de l'encéphale, sont à leur maximum.

On voit effectivement qu'à part quelques médecins qui, comme B. Roth, Moseley, Thomas, ont préconisé l'usage exclusif des saignées, la plupart des praticiens, tels que Sarravia, Bohadilla, Lagusca, Aréjula, Lafuente en Espagne, Chervin, Pugnet, Valentin, Lefort, Guyon, Assalini, Chabert, Chevé en Amérique, et MM. Audouard et Bally en France, ont conseillé soit le quinquina, soit le sulfate de quinine à haute dose.

On comprend très bien qu'une substance dont les propriétés sont de diminuer à la fois la fréquence du pouls, la chaleur de la peau et l'excitation des organes encéphaliques, convienne dans des cas où ces troubles sont portés au plus haut point.

PESTE.

Cette cruelle maladie offrant beaucoup d'analogie avec la fièvre jaune, remarquable comme elle par la surexcitation qu'éprouvent les diverses parties de l'encéphale, par l'accélération de la circulation et par l'élévation de la température

de la peau, semble devoir être combattue avec avantage par le sulfate de quinine à haute dose. Plusieurs médecins, et Assalini entre autres, ont préconisé le quinquina dans ce genre de pyrexie, mais M. Gosse est celui qui a le plus usé de ce moyen et qui en a tiré le plus d'avantages.

FIÈVRES ÉRUPTIVES.

Il existe, dans ces diverses maladies, une tendance tellement grande aux congestions de l'encéphale, que j'hésiterai toujours, malgré les avantages qu'elle peut offrir, à conseiller une médication dont l'un des effets est de provoquer l'injection des veines de la pie-mère. Ainsi, j'ai vu deux cas de rhumatisme aigu chez des sujets convalescents de variole, dans lesquels des médecins ayant administré le sulfate de quinine à haute dose, les malades furent pris de délire et succombèrent. L'un d'entre eux fut ce malade de l'Hôtel-Dieu traité par M. Récamier, à l'occasion duquel ont commencé les récriminations contre le sulfate de quinine.

Le quinquina, néanmoins, a été fort célébré dans le traitement de la variole; et si l'on réunit les documents transmis par les praticiens, on trouve que ce médicament a été mis à contribution dans les circonstances suivantes :

1° Monro (1), après avoir reconnu les bons effets du quinquina dans les affections gangréneuses, rapporte qu'il a été conduit par les avantages qu'il en avait tirés dans ces cas, à étendre son administration aux cas de varioles gangréneuses, à ceux dans lesquels il y a des pétéchies, des hémorrhagies, une couleur livide de la peau, des ecchymoses dans les intervalles, des pustules varioleuses, la teinte violacée, et la présence du sang dans ces pustules, et il assure, dans le Mémoire qu'il a publié sur ce sujet, qu'il s'est toujours bien trouvé de la médication qu'il avait employée.

Je dois l'avouer, je ne trouve pas dans le fait que ce célèbre praticien a présenté comme un spécimen de la puis-

(1) *Medical Essays*, t. V, p. 98.

sance antiseptique du quinquina, une preuve bien concluante de cette puissance. Il s'agit, dans ce cas, d'un jeune homme qui fut pris d'un phlegmon de l'avant-bras et de la main.

La gangrène apparut à la peau, aussitôt on donna le quinquina; la gangrène se limita, les eschares se détachèrent graduellement, et le malade guérit assez promptement. Avec notre manière actuelle d'observer les faits thérapeutiques, il serait difficile de reconnaître dans ce récit, donné par Monro comme si concluant, une influence évidente de la part du médicament.

Broklesby (1) rapporte également avoir donné le quinquina dans des cas semblables.

Monro donnait la poudre de quinquina à des doses qui varièrent de 50 centigrammes à 2 grammes, administrées toutes les quatre ou cinq heures. Broklesby la donnait à la dose de 40 grammes en décoction dans de l'eau.

Whall, dont le nom est cité dans tous les ouvrages sur la variole, a laissé dans les *Transactions philosophiques*, t. XLIV, part. II, p. 484, une note très succincte sur l'emploi avantageux du quinquina dans les mêmes circonstances.

Sans croire aux propriétés dites antiseptiques du quinquina, comme il existe dans la forme de variole avec pétéchies, hémorrhagies et disposition à la gangrène de la peau, un trouble très prononcé du système nerveux, on comprend l'utilité que peuvent avoir dans ces cas les sels de quinine administrés à doses élevées. On pourrait donc les prescrire avec d'autant moins de répugnance, que ces cas sont ordinairement désespérés, et qu'on peut leur appliquer l'axiome : *Melius anceps quàm nullum.*

2° Le quinquina ayant toujours paru le remède le plus usité dans les fièvres dites malignes, Morton (2) l'a vanté comme un alexipharmaque très puissant dans les varioles malignes. Monro (3) l'employait dans ces maladies lorsque

(1) *Observations on military diseases*, p. 240.

(2) *Opera omnia*, t. III, p. 185.

(3) Monro, *Medical Essays*, t. XV, p. 98.

la suppuration n'allait pas régulièrement, et alors le pus redevenait de bonne nature dans les pustules, et la fièvre, dit-il, se calmait.

3° La propriété tonique de l'écorce du Pérou a été mise également à contribution par Mead (1), Huxham (2), Zeviani, Dezoteux et Valentin, dans ces maladies, lorsque l'éruption manquait d'activité ou lorsque le malade offrait de la débilité. Enfin Rosenstein s'en est servi dans les convalescences longues qui suivent les varioles confluentes. Il est évident que dans ces cas ce ne sont pas les alcaloïdes du quinquina, mais bien les principes toniques de cette écorce, qu'il faut administrer.

4° Connaissant la faculté qu'a le quinquina de troubler les synergies morbides, quelques personnes ont pensé qu'avec de hautes doses de ce médicament, on pourrait modérer l'intensité de l'éruption. Monro et Sydenham paraissent avoir eu cette idée, et je la regarde comme très fondée.

Le quinquina s'est administré dans la rougeole et dans la scarlatine sous le même point de vue que dans la variole, et dans les mêmes conditions; aussi n'ai-je rien de particulier à noter à cet égard.

M. Jadelot a, d'après un fait rapporté par MM. Rilliet et Barthez dans le tome XI de la 2e série des *Archives de médecine*, employé le sulfate de quinine à haute dose dans un cas de variole avec phénomènes ataxiques. Aussitôt l'administration de ce médicament, les accidents ataxiques cessèrent, et l'éruption subit une modification assez analogue à celle que produisent les topiques mercuriels; l'enfant guérit parfaitement.

CHOLÉRA.

Le fléau cholérique a provoqué les recherches de tous les thérapeutistes, et comme le sulfate de quinine est un agent

(1) Mead, *Opera omnia*, t. I, p. 86.
(2) Huxham, *Opera omnia*, p. 142.

puissant, il est tout naturel qu'on ait songé à le mettre en usage dans une maladie si grave. On cite parmi les praticiens qui l'ont employé MM. Andral, Bonnefous, Clément, Græfe, Bluff, Duchesne-Duparc, Kœser, Saphianopoulo, plusieurs médecins de l'école d'Alibert, et en dernier lieu Salvator Renzi.

Dans l'épidémie de 1832, ce médicament avait été recommandé, parce qu'on le regardait alors comme un tonique fort énergique, et l'on proposait de le donner comme prophylactique au début de la première période; mais on s'est bientôt aperçu qu'il ne répondait point à l'attente qu'on avait conçue; ce qui se comprend parfaitement, avec les notions actuelles : le sulfate de quinine augmentait la prostration. Lorsqu'on l'administrait dans la période algide, d'après l'idée de sa puissance antimiasmatique, il aidait encore au refroidissement du corps et au ralentissement de la circulation. C'est ce qui s'est vu à Naples en 1836, où l'on agissait dans ces vues. Cependant, quelques médecins paraissent avoir eu à se louer de son usage, et ils prétendent, assimilant le choléra à un accès de fièvre pernicieuse, trouver dans ce rapport la raison des effets heureux qu'ils ont obtenus.

Or, ce rapport prétendu repose sur une observation superficielle; il n'existe réellement aucune analogie entre la période algide du choléra et le frisson d'une fièvre intermittente. Dans ce dernier, les malades ont très froid, ils grelottent, leurs dents claquent, leurs membres tremblent; ils désirent des boissons chaudes, cherchent la chaleur partout où ils la peuvent trouver; ils se recroquevillent sur eux-mêmes, demandent à être couverts, et pendant ce temps leur peau conserve sa chaleur normale, le thermomètre n'y indique pas le moindre abaissement de température : le froid qu'ils éprouvent n'est qu'une sensation. Le cholérique dans l'état algide est tout l'opposé : il se sent brûlant, il désire l'air frais, cherche constamment à se découvrir et à appliquer ses membres sur les parties froides

de son lit ; il appète les boissons froides, la glace est ce qu'il désire le plus pour apaiser le feu qui semble le dévorer. Mais sa peau est réellement refroidie, le thermomètre y indique un abaissement notable de la température ; chez le cholérique le refroidissement est réel.

La période algide du choléra, loin d'être l'analogue d'un frisson de fièvre intermittente, en est plutôt l'opposé, d'où il suit qu'il ne peut pas y avoir entre ces deux états si différents une médication commune.

Le sulfate de quinine a eu de la vogue en Italie à raison de la doctrine de Giacomini, qui faisait du choléra une phlébite et de la quinine un hyposthénisant cardiaco-vasculaire.

Le sulfate de quinine ayant manqué le but, on a eu recours au citrate, puis au valérianate de quinine.

Les sels de quinine ne conviennent à aucune des périodes du choléra. Comme hyposthénisants, ils augmenteront l'hyposthénisation des premières périodes de cette maladie ; comme occasionnant la congestion des vaisseaux de la piemère, ils sont contre-indiqués dans les périodes réactionnelles, en raison de la congestion encéphalique, compagne accoutumée de ces périodes : et je regarde la médication par le sulfate de quinine à hautes doses, employée contre le choléra, comme une médication dangereuse.

SUETTE MILIAIRE.

Dans les épidémies de suette, le tact médical a fait souvent recourir à cette médication : ainsi M. Purrat, dans une épidémie de suette qui régna dans le département de la Dordogne en 1841, a constaté que le seul remède que lui et ses confrères eussent pu opposer avec avantage à la maladie avait été le sulfate de quinine.

En 1849, la même observation s'est produite, et dans les diverses épidémies qui régnèrent dans le midi de la France,

on a toujours eu recours avec fruit à l'usage du sulfate de quinine.

Les rapports à l'Académie de médecine et les publications quotidiennes des journaux sont unanimes sur ce point. On voit, dans tous ces documents, que ce qui a conduit les médecins à faire usage de cette médication, cela a été la tendance qu'affecte la maladie à prendre la forme rémittente. Il est probable aussi que la quinine n'a pas été sans influence sur l'éruption, dont elle a dû entraver la marche.

M. le docteur Foucart, dans un excellent ouvrage qu'il vient de faire paraître, et dans lequel il prouve d'une manière irréfragable que le meilleur traitement de la suette consiste dans l'emploi des antiphlogistiques et des réfrigérants, semble rejeter comme inutile l'emploi des sels de quinine; mais quelque autorité qu'ait la parole de ce savant médecin, j'ai peine à croire que ses prédécesseurs se soient aussi grossièrement trompés qu'il le suppose.

FIÈVRE HECTIQUE.

La fièvre hectique, de cause purement dynamique, dont l'essentialité, souvent contestée, a été soutenue par les meilleurs observateurs, Trnka, Broussais, etc., peut-elle être traitée par le sulfate de quinine?

Tout en faisant la part de l'impossibilité où l'on se trouve de constater positivement, dans les faits rapportés par les auteurs, l'absence d'une altération matérielle dans les solides, ou d'une modification de composition dans les fluides, toujours est-il que, rationnellement parlant, on doit admettre la possibilité de l'existence d'un trouble dynamique dans les organes principaux, lesquels, réagissant sur le cœur, peuvent en accélérer les mouvements d'une manière irréfragable; et d'ailleurs cette existence a été positivement constatée. Dans ces cas, le quinquina a été mis en usage avec des résultats variés. Gilchrist l'a beaucoup vanté,

Morton convient d'en avoir souvent tiré bon parti, et Alibert dit qu'il s'en est servi, tantôt avec succès, d'autres fois sans en tirer d'avantages.

Les difficultés d'un diagnostic précis avec les moyens imparfaits de recherche, qu'avaient autrefois les médecins, et le peu de puissance des faibles quantités de poudre de quinquina qu'on donnait, expliquent suffisamment l'ambiguïté des résultats obtenus.

Je n'ai point encore été à même d'employer le sulfate de quinine à hautes doses dans ce genre de fièvres; mais, d'après ce que j'ai vu, je suis fondé à penser que les sels de quinine portés à la dose de 1 gramme produiraient des effets très satisfaisants chez des malades qui ne seraient pas d'une constitution trop irritable, dont l'encéphale ne serait pas doué d'une excessive susceptibilité, et chez lesquels la fibrine ne serait point en excès dans le sang; mais il ne conviendrait pas de faire un emploi trop prolongé de ces sels.

Des simples pyrexies je passe aux maladies fébriles inflammatoires, dans lesquelles la phlegmasie ne constitue que l'un des éléments de l'état pathologique, un autre élément également important, mais de nature variable, se joignant au premier, et constituant une phlegmasie à marche spéciale. Les phlegmasies que je comprends dans cette catégorie sont le rhumatisme, l'érysipèle et les phlegmasies avec diathèse purulente, telles que l'arthrite purulente, la phlébite et la morve.

RHUMATISME ARTICULAIRE.

L'emploi du quinquina dans le rhumatisme date de fort loin; mais pendant longtemps, les médecins qui y eurent recours ne comptaient mettre en jeu que les propriétés toniques de cette substance, et ne s'en servaient guère que comme d'un moyen de fortifier la constitution détériorée des rhumatisants, et de la mettre en état de résister avec

avantage aux atteintes de ce qu'ils appelaient l'humeur rhumatismale.

Ce fut en Angleterre qu'on s'aperçut que le quinquina pouvait avoir un autre mode d'action. Quelques grands praticiens de ce pays avaient pensé qu'il était possible d'établir une certaine analogie entre les fièvres intermittentes et les rhumatismes. Ils avaient remarqué, dans l'une et l'autre de ces deux maladies, l'existence de phénomènes qui leur étaient communs, tels que la marche par accès, les exacerbations et les rémissions plus ou moins périodiques, l'apparition des sueurs, et l'émission par moments d'une urine à sédiment latéritié ; enfin, ils avaient vu que dans certaines épidémies la fièvre intermittente se combinait avec le rhumatisme, et que dans d'autres le rhumatisme succédait à la fièvre intermittente.

Morton (*Pyretologia*, exercitat. I, cap. 9, *De proteiformi febris intermittentis genio*; exercitat. II, cap. 7, *De proteiformi febris continentis genio*) donne des observations de ce mélange de fièvre intermittente, ou de fièvre continue avec le rhumatisme, qui fut traité par le quinquina. Or, dans trois de ces observations, on voit la fièvre et les douleurs rhumatismales disparaître simultanément après l'administration du quinquina.

Le docteur Hulse qui s'était plusieurs fois trouvé en consultation avec Morton, et qui avait eu l'occasion de voir les succès qu'il obtenait de cette nouvelle manière de traiter le rhumatisme, adopta cette pratique et la transmit à Fothergill.

Ce dernier raconte qu'au commencement de sa pratique, après avoir été plusieurs fois éveillé la nuit pour visiter des malades, il avait contracté un rhumatisme aigu, pour lequel il fut saigné plusieurs fois ; mais le rhumatisme persista, et le sang resta couenneux ; il guérit à la fin très lentement, et fut peu satisfait de son traitement. Quelque temps après sa guérison, appelé pour visiter un malade atteint de rhumatisme, il fit demander sir Edwards Hulse,

le médecin le plus éminent de Londres : « Il me proposa d'employer le quinquina, ce que j'adoptai volontiers; ce médicament fut donné avec un avantage tellement évident, que depuis j'adoptai cette pratique, dont je me trouvai toujours très bien. » Aussi, à son tour, réuni en consultation avec le docteur Haygarth, il lui fit part de ses succès, et lui recommanda de faire comme lui, en dépit de toutes les autorités en médecine (1).

A cette même époque, Saunders, l'un des obervateurs les plus estimés de l'Angleterre, recommandait dans ses leçons et dans ses écrits l'emploi du quinquina contre le rhumatisme. Fordyce conseillait cette même médication dans toutes les espèces d'arthrites, même dans celles qui prennent la forme aiguë, et il insistait pour que le quinquina fût donné largement dès le début de la maladie.

Monro voulait qu'on donnât le quinquina pour dissiper les douleurs qui subsistent après certaines fièvres.

Pringle (2) fait connaître que, de son temps, quelques médecins avaient essayé le quinquina dans le rhumatisme aigu, après avoir pratiqué plusieurs saignées, et qu'ils avaient réussi dans quelques cas; mais il ajoute qu'il n'ose pas néanmoins conseiller cette pratique.

Baker, Heberden, Willan, Pepys, Lettsom, Farquhar, Oikin, adoptèrent, et l'administration du quinquina contre le rhumatisme, et les idées médicales sur lesquelles cette thérapeutique était fondée.

Ce fut avec l'appui de tous ces antécédents qu'Haygarth se résolut à traiter le rhumatisme par le quinquina. Il commença à suivre ce traitement en 1767, et il continua jusqu'en 1812, pendant un laps de temps de quarante-cinq ans. Le résultat de cette longue pratique a été consigné dans trois ouvrages : d'abord en 1795, dans les *Transactions médicales*, vol. IV, p. 294 ; puis dans un ouvrage qui a paru

(1) Haygarth, *A clinical history of diseases*, 1805.

(2) *Observations sur les maladies des armées*, p. 166.

à Londres en 1806, sous le titre de : *A clinical story of the acute rhumatism;* et enfin, en 1815, dans une seconde édition de ce même ouvrage imprimée à Édimbourg. D'abord Haygarth donnait le quinquina avec beaucoup de circonspection, à raison de la nature inflammatoire qu'il connaissait au rhumatisme, et de la propriété tonique qu'on attribuait encore au quinquina; ce médicament n'était administré qu'après que les malades avaient été saignés et purgés. Mais à mesure que son expérience s'étendait, à mesure aussi Haygarth acquérait de la hardiesse, et il avait fini par ne plus donner, pour tout moyen préparatoire au quinquina, qu'un purgatif antimonié.

Il administrait l'écorce du Pérou sous forme pulvérulente chez le plus grand nombre des malades, à des doses qui variaient de dix à trente grains (de 5 à 15 décigrammes), à des intervalles de trois à six heures, de manière à faire prendre d'une à deux onces (de 32 à 64 grammes) de poudre en douze heures. Chez un plus petit nombre de rhumatisants, le quinquina était administré sous forme de décoction, à la dose d'une once et demie à deux onces par prise, toutes les quatre heures. Enfin chez quelques-uns il avait employé le quinquina en teinture. En général, il commençait par tâter la susceptibilité de l'estomac, et si la médication était bien supportée, il augmentait les doses; si, au contraire, elle était mal tolérée, il supprimait la médication. Il traita de cette manière quatre cent soixante-dix malades atteints de rhumatisme tant aigu que chronique, sur lesquels il y avait eu une mortalité de douze personnes, ce qui assurément est une proportion minime. La mort eut lieu par le fait de diverses complications. Chez six malades, elle fut précédée d'un délire qui s'accompagna, dans deux cas, de convulsions. Trois malades périrent avec une forte diarrhée, et trois s'éteignirent par suite d'affaiblissement graduel.

Il est possible que le quinquina, administré pendant un temps fort long chez beaucoup de malades, soit entré pour quelque chose dans ces diverses altérations, et qu'il ait

agi comme excitant, soit de l'encéphale, soit des voies digestives ; mais néanmoins la faible mortalité qui s'est produite, et qui est loin de dépasser celle qui suit toutes les autres médications, prouve que l'effet nuisible de celle-ci n'a pas été très prononcé.

Haygard a présenté des tableaux où sont exposés tous les résultats de sa pratique; mais, en les examinant, il serait difficile d'y trouver, à cause du manque de précision sur les points essentiels, ce qui constitue une bonne statistique. Le seul détail qui est le suivant, est fort incomplet, parce qu'il fait connaître seulement la durée de la maladie après l'administration du quinquina, sans indiquer la durée antérieure.

Voici un tableau sur vingt-cinq malades :

2	ont été guéris	au troisième jour du traitement.
3	—	au septième.
1	—	au huitième.
2	—	au neuvième.
4	—	au onzième.
4	—	du onzième au vingtième.
6	—	du vingt et unième au trentième.
3	—	du trente et unième au quatre-vingtième.

Ce qui donne vingt-deux malades sur vingt-cinq guéris avant le trentième jour du traitement.

Aussi le seul enseignement qu'on puisse tirer consiste dans l'assertion d'Haygarth, qui assure qu'il a toujours vu, après l'administration du quinquina, les douleurs, le gonflement, les sueurs et les autres syptômes inflammatoires, être promptement dissipés, de telle sorte que, selon lui, à l'exception du mercure dans la syphilis et du quinquina dans les fièvres intermittentes, il n'est pas de remède plus expéditif. Parmi tous les malades qu'il a traités de cette manière, il n'y en eut, dit-il, que cinq, chez lesquels le médicament n'ait pas produit de bons effets.

Tout imparfaites que sont ces données, elles sont néanmoins de nature à faire une certaine impression sur l'esprit ;

aussi y a-t-il lieu de s'étonner que Scudamore, qui dit avoir répété les expériences d'Haygarth, prétende n'avoir tiré aucun bon résultat de ses tentatives.

Peu d'années après, M. Audouard rendit compte, dans le *Journal de la Société de médecine de Montpellier*, année 1808, de plusieurs cas de rhumatisme arrivés chez des militaires, et qui, combattus par les moyens ordinaires et n'ayant subi aucune amélioration, avaient été guéris en quelques jours par le quinquina donné à des doses qui s'élevèrent jusqu'à deux onces par jour.

On voit dans le *London medical and surgical journal*, 1826, que le docteur Whiting a employé avec succès le sulfate de quinine contre le rhumatisme articulaire aigu. Dans le même journal, en 1834, on lit qu'à l'hôpital de Westminster on est dans l'usage de donner le quinquina dans la même espèce de rhumatisme.

En France, M. Delens a fait, à la Société de médecine du département de la Seine, plusieurs communications relativement à l'emploi avantageux qu'il avait fait du sulfate de quinine dans le traitement du rhumatisme. Enfin, le professeur Mojon, de Gênes, a fait insérer dans le *Giornale analitico di medicina*, en 1830, vol. XIII, p. 28, une note sur une épidémie dite de fièvre rhumatismale, qui régna à Gênes depuis septembre 1822 jusqu'à la fin de l'année, et dans laquelle les malades ayant obtenu très peu de soulagement des saignées copieuses et répétées, des purgatifs, des sudorifiques, des vésicatoires, etc., il se décida, malgré leur caractère aigu, à traiter ces rhumatismes avec le sulfate de quinine; les essais qu'il fit, réussirent tellement à ses souhaits, sur le plus grand nombre de ses malades, qu'il assure que désormais il ne laissera pas, dans le cas de rhumatisme aigu, d'avoir recours à ce sel quinique, à cet éminent antipériodique.

Malgré ces faits, l'opinion médicale avait rejeté dans l'oubli toutes ces tentatives, et l'on voit, après Scudamore, tous les auteurs qui ont écrit sur le rhumatisme, MM. Cho-

mel, Bouillaud, Requin et M. Villeneuve, l'auteur d'un excellent article sur le rhumatisme dans le *Dictionnaire des sciences médicales*, ne parler de quinquina que pour en condamner l'emploi.

Je partageais l'opinion commune à ce sujet; mais après avoir observé les effets physiologiques du sulfate de quinine à haute dose, je ne doutai pas qu'à raison de l'influence que je venais de reconnaître à cette substance sur le cœur et sur le système nerveux, dans la fièvre typhoïde, elle ne dût être utile contre le rhumatisme, maladie où il existe quelque chose de connexe au phénomène si singulier de l'intermittence, où l'état pyrétique est souvent fort intense, bien que la phlegmasie articulaire soit fort restreinte. Le résultat n'a point trompé mon attente, j'ai obtenu des effets avantageux et presque constants de l'emploi que j'ai fait du sulfate de quinine à haute dose. Il est résulté de cette pratique une nouvelle médication du rhumatisme, applicable dans un grand nombre de cas de cette maladie, et souvent préférable à toutes les autres médications usitées jusqu'à présent.

Des médecins expérimentés ont fait après moi, de cette méthode de traitement, l'objet de communications intéressantes : parmi eux je dois citer M. Devergie, de l'hôpital Saint-Louis, pour le rhumatisme chronique ; MM. Legroux, de l'hôpital Beaujon, et Monneret, de l'hôpital Saint-Antoine, pour les ruhmatismes aigus. Depuis ce moment, presque tous les médecins des hôpitaux de Paris, et un très grand nombre de praticiens, ont fini par adopter l'usage du sulfate de quinine.

De 1842 jusqu'à 1853, j'ai traité deux cent cinquante cas de rhumatisme articulaire, soit aigu, soit chronique, et les observations de tous ces malades ont été recueillies exactement. Elles feront la matière d'un ouvrage que j'ai l'intention de publier dans quelque temps. Je ne puis donc entrer ici dans des détails qui seront mieux placés ailleurs; je me bornerai à donner une analyse très succincte de ces faits.

Conduit par les idées théoriques dont j'ai fait mention, et bien assuré que le quinquina devait réussir, j'ai dû supposer que si la pratique d'Haygarth était tombée dans l'oubli, et que si les médecins contemporains de ce praticien n'avaient pas voulu suivre ces errements, cela avait dû tenir à ce qu'ils avaient éprouvé des mécomptes plus ou moins fréquents. Il était naturel de supposer que ces mécomptes dépendaient de ce que la quantité de quinquina que prescrivait Haygard n'était pas assez forte. En effet, ce praticien rapporte qu'il était dans l'usage de donner le plus souvent la valeur de 30 grains de quinquina en moyenne toutes les six heures, et d'aller au plus à une once et une once et demie en vingt-quatre heures dans les cas les plus rares. Ces quantités équivalent à 4 ou 6 décigrammes de sulfate de quinine par jour pour les cas les plus communs, et à 15 et 24 décigrammes pour les cas les plus rares.

Recommencer des essais thérapeutiques avec une médication abandonnée, eût été faire preuve, ou de peu de jugement, ou d'un grand mépris pour la médecine qui aurait rejeté sans motif une bonne méthode de traitement.

J'ai cru devoir éviter l'écueil contre lequel Haygarth me paraissait avoir échoué, et j'ai administré le sulfate de quinine aux doses auxquelles on l'avait donné contre la fièvre typhoïde. J'ai donc commencé par administrer des doses de 4 à 5 grammes de sulfate de quinine par jour ; puis, à mesure que j'obtins des effets, je les réduisis à 3, à 2 et même à 1 gramme par jour : de telle sorte que la majorité des rhumatisants ont été traités par 2 grammes de sulfate de quinine au plus dans les vingt-quatre heures. Cent soixante et onze malades atteints de rhumatisme articulaire aigu ont été traités par cette médication employée le plus souvent seule.

Les rhumatisants chez lesquels le traitement par le sulfate de quinine a eu le moins d'influence ont été les sujets pléthoriques, chez lesquels la maladie se montrait avec les apparences d'une fièvre inflammatoire intense, caractérisée

par un pouls dur, plein et très fréquent. Ceux, au contraire, chez lesquels ce médicament a produit les effets les plus avantageux étaient des sujets ou lymphatiques, ou débilités soit par des maladies antérieures, soit par un traitement antiphlogistique poussé trop loin, et chez lesquels la peau était pâle et le pouls très fréquent, mais peu développé.

La forme polyarticulaire a généralement cédé rapidement, tandis qu'au contraire le rhumatisme monoarticulaire, dans lequel il y avait évidemment monoarthrite, a résisté plus longtemps ; enfin, le rhumatisme blennorrhagique n'a que très rarement subi une influence favorable.

Les complications de péricardite et d'endocardite n'ont point empêché la guérison prompte lorsque ces maladies étaient peu intenses. Dans les cas contraires, j'ai eu recours en même temps aux évacutions sanguines à un degré modéré.

L'adjonction de pneumonies ou de pleurésies au rhumatisme a toujours réclamé l'emploi des saignées ; le sulfate de quinine seul, s'est montré insuffisant pour arrêter la maladie et sa complication.

Quelle qu'eût été la durée antérieure du rhumatisme, et quel qu'eût été le traitement employé auparavant, les malades ont généralement éprouvé une diminution notable des phénomènes généraux et locaux du rhumatisme dès les premiers jours de la médication par le sulfate de quinine, et une modification notable dans sa marche.

Ainsi, sur cent soixante et onze rhumatisants, il y avait une diminution très marquée de la douleur, du gonflement et de la fièvre :

Au bout de 1 jour de traitement, chez	37
Au bout de 2 jours.	73
Au bout de 4 jours.	36

Par conséquent, chez cent quarante-six de ces malades, il y avait eu une notable amélioration dans les trois premiers jours du traitement.

Chez les vingt-cinq autres, cette amélioration fut plus lente ; elle eut lieu :

Au bout de 4 jours de traitement, chez	7
Au bout de 5 jours.	5
Au bout de 7 jours.	1

Chez les douze autres, elle n'eut lieu qu'au huitième, au neuvième, au douzième, et enfin chez un, au vingtième jour.

De tous ces cas, un seul a passé à l'état chronique, et n'a offert aucune amélioration avant le vingt-cinquième jour.

On sait que l'insomnie est l'un des tourments des malades attaqués de rhumatisme aigu, et qu'ordinairement ce symptôme est avec les médications ordinaires l'un des plus tenaces. Voici comment les choses se sont passées avec le sulfate de quinine.

Sur cent trois malades, chez lesquels j'ai tenu compte de cette modification, l'insomnie, qui datait presque toujours du début de la maladie, a cessé :

Au bout du 1er jour de traitement, chez	14
Au bout du 2e jour.	55
Au bout du 3e jour.	21

Ainsi, le sommeil avait reparu chez quatre-vingt-dix malades au bout de trois jours de traitement.

Chez les autres, l'insomnie a cessé :

Au bout du 4e jour de traitement, chez	7
Au bout du 5e jour.	2
Au bout du 6e jour.	1
Et au bout du 8e jour.	2

On voit à quel degré s'est fait sentir l'influence calmante du sulfate de quinine.

Il est d'observation commune que les rhumatisants éprouvent le plus souvent une diminution très prononcée et même une disparition complète dans les douleurs et dans le

gonflement des jointures ; puis, qu'après un jour ou deux de sédation, il se fasse une recrudescence qui peut être suivie soit de la guérison, soit d'une seconde recrudescence suivie quelquefois elle-même d'une troisième, et qu'enfin la guérison définitive n'ait lieu qu'au bout d'un temps souvent assez long.

Chez mes malades, en y comprenant ceux qui avaient des monoarthrites ou des rhumatismes blennorrhagiques, lesquels ne se modifient pas beaucoup par le sulfate de quinine, mais que, pour être exact, je dois comprendre dans ce résumé, la disparition complète et définitive des douleurs, ainsi que du gonflement des articulations et de la fièvre, a eu lieu :

Après 2 jours de traitement, chez	6 malades.
Après 3 jours.	15
Après 4 jours.	16
Après 5 jours.	12
Après 6 jours.	9
Après 7 jours.	12
Après 8 jours.	17
Après 9 jours.	7
Après 10 jours.	6
Du 10e au 15e jour.	9
Au 20e jour.	2

Ce qui donne la disparition de toutes les douleurs rhumatismales dans les premiers dix jours de traitement, chez cent malades.

Pour les autres, la disparition eut lieu :

Du 10e au 15e jour de traitement, chez	22 malades.
Du 16e au 20e jour.	12
Du 21e au 25e jour.	11
Du 26e au 30e jour.	3
Du 30e au 40e jour.	7
Du 41e au 50e jour.	6
Du 51e au 60e jour.	2
Du 61e au 70e jour.	2

Il n'y eut donc que trente et un malades chez lesquels

les accidents rhumatismaux n'étaient pas dissipés avant le vingtième jour du traitement.

Mais si je défalque de ces malades neuf d'entre eux qui n'avaient que des monoarthrites, et qui ont été traités par le sulfate de quinine avant que j'eusse constaté que cette médication était le plus souvent sans action dans les rhumatismes de ce genre, et pour lesquels les douleurs ne cessèrent :

Du 17e au 19e jour que chez	2 malades.
— au 24e.	1
— au 30e.	1
— au 44e.	1
Du 50e au 55e.	3
au 60e.	1

Si je défalque en outre trois sujets atteints de rhumatisme blennorrhagique, chez lesquels la disparition du rhumatisme n'eut lieu que le trente-troisième, le cinquante-cinquième et le soixante-septième jour de traitement, il résultera de là que, parmi les trente et un malades chez lesquels les douleurs n'ont disparu qu'après vingt jours de traitement, il y en avait douze, c'est-à-dire presque la moitié dont la maladie échappait à l'action du sulfate de quinine. Il ne restera qu'un fort petit nombre de malades traitables par le sulfate de quinine, chez lesquels les douleurs aient duré plus de vingt jours.

En définitive, la durée moyenne des douleurs chez les sujets curables par le sulfate de quinine a été de dix jours quatre dixièmes, de traitement.

On suppose assez volontiers que l'usage du sulfate de quinine à dose élevée fatigue les organes digestifs et en provoque la phlegmasie. La réponse à cette hypothèse se trouve dans les chiffres suivants.

Sur cent vingt-neuf malades chez lesquels j'ai noté l'état de l'estomac, l'appétit s'est fait sentir, et l'on a commencé à donner des aliments :

Au bout de 1 jour de traitement, chez	5
Au bout de 2 jours.	28
Au bout de 3 jours.	37
Au bout de 4 jours.	19
Au bout de 5 jours.	15
Au bout de 6 jours.	10
Au bout de 8 jours.	2

Il résulte de là que chez les rhumatisants traités par le sulfate de quinine, l'appétit s'est en général developpé de bonne heure, ce qui tient d'une part à ce que ces malades avaient éprouvé une amélioration très prononcée dans leur santé, et d'autre part à ce que les sels de quinine excitent l'appétit. Enfin, il suit encore de là que le tube digestif n'est point, comme on l'a craint, phlegmasié d'une manière intense par le sulfate de quinine.

En même temps qu'ont diminué les phénomènes locaux du rhumatisme, la circulation a subi un ralentissement dont les détails ont été exposés assez longuement à l'article de l'*Effet du quinquina sur la circulation*, pour n'avoir pas besoin de le rappeler ici.

Seulement, je ferai remarquer qu'il y a une grande différence entre les effets produits dans les affections rhumatismales et ceux qui se produisent dans les fièvres typhoïdes. On a vu que dans cette dernière maladie, où le sulfate de quinine n'est souvent qu'un moyen adjuvant, les phénomènes typhoïdes n'éprouvent pas toujours une diminution analogue à celle du pouls. Mais dans le rhumatisme, où le médicament est vraiment curatif, il n'en est pas de même; le ralentissement du pouls s'observe presque toujours en même temps que la diminution des accidents rhumatismaux.

Les complications qui existaient au début du rhumatisme ont nécessairement dû apporter leur part d'influence sur l'effet du traitement.

La plus commune a été, comme on le pense bien, l'altération, soit du tissu du cœur, soit de ses orifices ; elle s'est

présentée sur cinquante malades, d'une manière non douteuse, et sur treize avec des signes douteux, qui n'ont pas permis de la distinguer positivement de la chlorose. Enfin, il s'est trouvé, parmi les cinquante premiers malades, trop de difficultés à distinguer l'état ancien de l'état récent de la maladie, pour pouvoir établir ici cette distinction.

Quoi qu'il en soit, le sulfate de quinine a été administré seul, et à des doses de 4 à 5 grammes par jour, sur un sixième de ces malades, et j'ai obtenu promptement une diminution notable des troubles du cœur chez les deux tiers d'entre eux, tandis que chez l'autre tiers, il ne s'est pas produit d'amélioration dans les premiers jours du traitement. En définitive, la moyenne de la durée du séjour à l'hôpital, des malades de cette série, a été de dix-sept jours.

Chez un cinquième de ce dernier tiers de rhumatisants, dont la maladie du cœur était plus intense, et chez lesquels, en raison de l'intensité de la maladie, j'ai cru devoir joindre les évacuations sanguines au sulfate de quinine à haute dose, l'amendement a été d'abord peu marqué, quoique à la fin il y ait eu de l'amélioration. La durée moyenne du séjour à l'hôpital fut de quarante-quatre jours.

Chez le second cinquième, le sulfate de quinine a été administré, soit seul et à la dose de 2 à 3 grammes par jour, soit accompagné de quelques évacuations sanguines à degré modéré; il y eut une diminution assez prompte des accidents chez la moitié d'entre eux. En définitive, la durée moyenne du séjour à l'hôpital fut de vingt-quatre jours.

Enfin, chez les trois derniers cinquièmes, le sulfate de quinine fut administré à la dose de 1 à 2 grammes par jour, soit seul, soit concurremment avec quelques évacuations sanguines. Les choses se sont comportées à peu près comme dans la catégorie précédente, seulement la durée moyenne du séjour à l'hôpital fut de vingt-six jours.

Il serait impossible de sortir de ces faits généraux, sans

entrer dans des détails qui seraient déplacés ici et qui ne serviraient qu'à embarrasser le lecteur; qu'il me soit donc permis d'assurer qu'à part les malades peu nombreux chez lesquels il y avait des signes évidents de phlegmasie récente des enveloppes du cœur, que je me crus presque toujours obligé de saigner, et dont je ne puis par conséquent évaluer comparativement l'effet du traitement; à part ces malades, dis-je, je n'ai pas trouvé pour les autres une différence assez sensible dans la durée de la maladie, suivant que le sulfate de quinine avait été donné seul ou qu'il avait été secondé par les évacuations sanguines à degré modéré, pour pouvoir l'indiquer nettement. J'ai seulement cru avoir observé qu'une saignée ou l'application de sangsues à la région précordiale avaient soulagé les malades. Ce qui est plus évident et ce qui résulte positivement de ce tableau, c'est que la durée de la maladie, toutes choses égales d'ailleurs, a presque constamment été en raison inverse de la dose quotidienne de sulfate de quinine administré.

Il résulte de là que l'élévation de la dose de sulfate de quinine semblerait plus importante que l'adjonction des évacuations sanguines; cependant on a dit tant de choses sur les doses de 4 grammes par jour, que je n'ose pas les conseiller, et que j'admets qu'il vaudra mieux avoir recours à l'adjonction des saignées au sel de quinine, que d'être obligé d'administrer ce sel seul à dose très élevée.

En résumé, la durée moyenne des symptômes (fièvre, gonflement et douleurs des articulations), chez les malades affectés d'un rhumatisme simple, a été de douze jours et demi, à partir du jour de l'entrée à l'hôpital jusqu'au moment de l'entrée en convalescence.

Chez les rhumatisants, qui avaient en même temps une maladie du cœur, soit ancienne, soit récente, elle fut en moyenne de seize jours et un sixième.

Chez les malades atteints de pleuropneumonie, la durée fut à peu près la même que chez les malades atteints de rhumatisme simple.

Chez les malades atteints de bronchite intense, elle fut de vingt-deux jours quatre cinquièmes.

Et enfin, chez les malades atteints de gastro-entérite, elle fut de vingt jours deux cinquièmes.

Ces complications ont, comme on le voit, allongé la durée de la maladie chez les sujets chez lesquels elles ont existé ; aussi résulte-t-il de là que la durée moyenne générale de la maladie jusqu'au moment de la convalescence confirmée a été de quatorze jours.

Si l'on ajoute à ce chiffre le temps qui s'est écoulé depuis l'invasion de la maladie jusqu'à l'époque du traitement, et qui a été en moyenne de six jours, il en résulte que la durée moyenne de la maladie a été de vingt jours.

Les diverses complications ont amené six morts. La première a eu lieu chez une malade débilitée, atteinte d'endo-péricardite et de pneumonie en même temps que du rhumatisme. Le second malade était un homme atteint d'une ancienne méningite, dont l'existence était ignorée au début du traitement, et chez lequel le rhumatisme ayant disparu complétement au troisième jour, fut remplacé par l'agitation, le délire furieux, suivi de quelques secousses convulsives. Le troisième était une femme âgée, atteinte de congestion cérébrale ancienne, chez laquelle le rhumatisme traîna en longueur et finit par amener, au bout de deux mois, l'épuisement et la mort. Le quatrième succomba à une combinaison de méningite, de pleuropneumonie, de péritonite hépatique et de cystite, qui amenèrent l'épuisement. Le cinquième était une femme qui, prise d'un rhumatisme puerpéral suraigu, avec ramollissement de l'utérus, succomba en trois jours. Et le sixième était un jeune homme qui périt sous un double hydrothorax aigu.

La durée moyenne du traitement chez tous les rhumatisants a été à peu près de six à huit jours pour les malades qui prenaient de 3 à 4 grammes de sulfate de quinine (ces hautes doses n'ayant été données que pendant trois à quatre jours, puis on allait graduellement en décroissant). Elle fut plus

longue chez ceux qui n'ont pris que 1 à 2 grammes par jour.

Enfin, la durée moyenne du séjour des malades à l'hôpital a été :

De dix-huit jours pour les vingt-deux malades qui prirent de 4 à 5 grammes de sulfate de quinine par jour, en défalquant une malade qui, prise d'eschares au sacrum et abcès consécutifs, resta cent six jours à l'hôpital.

De vingt-six jours pour les malades qui ont pris 3 grammes par jour.

De vingt-cinq jours deux tiers chez les malades qui prirent de 1 à 2 grammes.

Enfin, la durée moyenne de séjour à l'hôpital de tous les rhumatisants qui ont guéri a été de vingt-quatre jours et demi en y comprenant les monoarthrites et les rhumatismes blennorrhagiques sur lesquels le sulfate de quinine n'exerce pas une influence favorable.

Ainsi, pour me résumer, la durée moyenne des phénomènes locaux du rhumatisme, et de la fièvre qui les accompagne, a été de dix jours quatre dixièmes à partir du traitement. La durée jusqu'au moment de la convalescence, c'est-à-dire au moment où les complications du rhumatisme avaient été guéries, fut de quatorze jours et demi. En ajoutant six jours et demi, qui sont la moyenne de la durée de la maladie avant le traitement chez mes malades, on a une durée de vingt et un jours.

La convalescence a généralement été fort courte, les malades n'étaient pour la plupart ni fatigués ni amaigris, ils avaient bientôt repris leurs forces et leur coloration habituelle, leur appétit était très prononcé et les organes digestifs fonctionnaient régulièrement.

Il faut regarder le bon état des convalescents comme l'un des avantages particuliers à ce mode de traitement. Les malades n'ayant fait aucune perte, ne sont point affaiblis, et comme en outre leur appétit, excité par l'action du sulfate de quinine sur l'estomac, a nécessité l'usage d'aliments

abondants, l'hématose en a été fort activée et les sujets prirent un notable embonpoint. Aussi, ai-je vu de ces convalescents sortir de l'hôpital assez forts pour reprendre l'un sa profession de mégissier, et l'autre celle de conducteur de voitures à bras, le jour même de leur sortie de l'hôpital.

Les incidents occasionnés par la médication se sont bornés à des vertiges, à de la céphalalgie, à des troubles passagers de l'ouïe et de la vue, à de la prostration, et chez quelques malades, à de la gastro-entérite à un degré modéré. Un seul malade conserva de la faiblesse de la vue pendant quinze jours à trois semaines après le traitement. Quant aux faits graves qui ont été rapportés dans cet ouvrage, ils dépendaient, ainsi que je l'ai prouvé, ou du rhumatisme lui-même, ou de la mauvaise direction donnée au traitement.

Trois malades seulement, affectés de monoarthrite, sont sortis de l'hôpital non guéris ; leur rhumatisme était passé à l'état chronique.

Les faits que je viens de relater ne me sont pas particuliers. Ainsi que je l'ai dit, plusieurs des médecins des hôpitaux de Paris, qui ont employé le sulfate de quinine, ont obtenu des résultats à peu près identiques avec les miens.

Je dois citer, entre autres, MM. Legroux, Monneret et M. Vinet, dans la thèse duquel se trouvent plusieurs cas de rhumatisme traités par le sulfate de quinine, dans les services de M. Fouquier et de M. Louis.

A l'étranger, Fautonetti (1) a donné le sulfate de quinine dans dix-huit cas de rhumatisme articulaire aigu à la dose de 10 centigrammes toutes les heures, en le combinant avec l'acide tartrique pour augmenter sa solubilité ; il assure avoir obtenu de cette médication un bien-être manifeste et avoir abrégé, d'une manière évidente, la durée de la maladie.

Ballentani a fait insérer dans le *Journal de la thérapeu-*

(1) *Giornale per servire all progressi della pathologia e della therapeutica*, novembre et décembre 1845.

tique du docteur Rognetta, en janvier 1844, page 406, plusieurs observations de rhumatismes aigus, traités par le sulfate de quinine à haute dose, et rapidement guéris.

Le docteur Popham (1) a aussi employé le quinquina en poudre, mais à des doses plus fortes que celles d'Haygarth : il le donnait dès le début du rhumatisme aigu. Sur douze cas il avait obtenu en trois semaines sept guérisons complètes, et sans qu'il soit resté la moindre douleur. Il a remarqué que les succès étaient plus restreints quand les malades étaient des sujets débilités, et lorsque leur peau manquait de ressort. Il s'abstenait, quand il y avait une maladie du cœur, ou quand les synoviales lui semblaient être atteintes d'une altération profonde.

Mascheroni, de Lodi, et Casorati (2), disent avoir traité quarante-trois cas de rhumatisme aigu, dans le cours de deux ans, par le sulfate de quinine à la dose de 12 à 15 décigrammes par jour. Généralement la maladie était arrêtée au bout de trois ou quatre jours, mais les phlegmasies concomitantes ne s'étaient point amendées par le traitement.

On remarque, dans tous les faits rapportés par ces praticiens, la diminution souvent prompte des accidents locaux de rhumatisme, le ralentissement et l'affaiblissement du pouls, la guérison assez prompte (puisque la durée moyenne de la maladie a été de dix-sept jours dans les cas de M. Monneret et dans ceux de M. Legroux), et enfin, l'amélioration des phénomènes des maladies du cœur qui accompagnent la maladie principale.

M. Legroux, qui n'a donné que 1 à 2 grammes de sulfate de quinine par jour, n'a point observé d'accidents résultant de ces médicaments.

M. Vinet, qui l'a vu donner à des doses plus élevées, n'en cite pas non plus. M. Monneret, qui a employé des doses fort élevées, et qui les a continuées fort longtemps sur

(1) *Gazette médicale*, année 1845, p. 105.
(2) *Gazette médicale*, 1843, p. 500.

les mêmes malades, est le seul qui ait vu survenir l'état typhique, et quelquefois la gastro-entérite à un degré assez grave.

On sait que jusqu'à présent la durée du rhumatisme aigu n'a pas encore été déterminée d'une manière bien précise; que MM. Chomel et Requin établissent que la durée moyenne de la fièvre rhumatismale est d'une vingtaine de jours, que M. Roche la porte à une quarantaine de jours, et que M. Bouillaud, après avoir analysé les résultats des divers traitements employés avant lui, évalue approximativement à quarante ou cinquante jours la durée complète du rhumatisme; mais qu'en même temps il établit qu'avec le traitement par les saignées coup sur coup, la durée ordinaire est de beaucoup abrégée, et qu'elle a été de dix-neuf jours et demi, chez ses malades sans compter la durée de la maladie avant le traitement.

Ces diverses évaluations laissent évidemment à désirer; cependant il paraît résulter de leur ensemble que quand on est arrivé par un traitement quelconque à n'avoir, sur un grand nombre de rhumatisants, qu'une durée moyenne du rhumatisme de vingt jours, on doit s'estimer heureux. Or, le traitement par le sulfate de quinine amène ce résultat.

Les chiffres que j'ai donnés sont exacts, ils offrent toutes les garanties d'exactitude qu'on puisse désirer. Depuis 1842 jusqu'à ce moment (1853), tous les rhumatisants que j'ai traités à l'hôpital Cochin et à la Charité, l'ont été par le sulfate de quinine à haute dose, à l'exception de huit à dix au plus, dont la constitution ne se prêtait pas à ce mode de traitement. Tous les malades ont été observés, et les observations ont été prises par moi, d'une manière uniforme, au lit des malades, et au moment de la visite du matin; or, ce sont toutes ces observations qui, après avoir été collationnées, ont servi à l'établissement des données que j'ai émises.

Il n'y a pas eu de choix de malades, ni d'élimination. J'ai tenu compte fort exactement de la durée de la maladie avant le traitement. J'ai déterminé positivement le moment

où les douleurs rhumatismales et le gonflement articulaire avaient complétement cessé pour ne plus reparaître. J'ai ensuite déterminé, avec non moins d'exactitude, le moment précis où les malades étaient entrés en convalescence, c'est-à-dire l'époque à laquelle ils mangeaient et avaient repris des forces, n'avaient plus de fièvre et se levaient de leur lit, étaient, en un mot, guéris de leur rhumatisme, et autant qu'ils pouvaient l'être, des complications de cette maladie.

Je crois donc qu'on peut tirer, des faits que je viens de relater les conclusions suivantes :

Le sulfate de quinine, à la dose de 1 gramme à 3 et à 4 grammes, modifie puissamment les phénomènes, la marche et la durée du rhumatisme articulaire aigu.

Il agit comme un calmant très actif, et provoque de très bonne heure un sommeil réparateur.

Les raptus fluxionnaires qui s'établissent sur les articulations sont très notablement entravés ; ceux qui sont actuellement existants sont diminués, et ceux qui doivent successivement se faire, sont arrêtés, ou perdent de leur intensité.

La fièvre qui accompagne la lésion des articulations est également constamment diminuée dans une proportion considérable.

Les complications d'endocardite et de péricardite n'empêchent pas l'action du sulfate de quinine sur la maladie principale, et éprouvent souvent une amélioration notable de l'emploi de cette substance.

En prenant les précautions convenables, dans le choix des sujets, et dans l'administration du remède, le sulfate de quinine, même à dose assez élevée, ne provoque aucun accident redoutable.

La durée du rhumatisme est dans une proportion qui égale celle des autres médications les plus vantées, et cette durée est d'autant moindre que la dose de sulfate de quinine est plus élevée, par conséquent, sous ce rapport, cette médication vaut celles qui ont été les plus célébrées.

La médication par le sulfate de quinine ne s'applique pas avec un égal avantage à tous les sujets et à toutes les formes de la maladie. Elle convient surtout aux sujets lymphatiques, débilités, anémiés, et à ceux dont le système nerveux est peu susceptible d'émotion. Elle est même la seule qui soit applicable aux malades très anémiés. Dans ces conditions, on peut porter graduellement les doses de 2 grammes 1/2 à 3 et même à 4 grammes. Au contraire, les sujets pléthoriques, ceux qui sont sujets ou exposés à des congestions vers l'encéphale, et ceux qui sont très impressionnables, ne doivent être traités par cette méthode qu'avec circonspection ; chez eux on ne devra jamais élever les doses au-dessus de 1 gramme à 15 décigrammes et pour plus de prudence, avoir recours concurremment aux évacuations sanguines, telles que quelques applications de sangsues, ou une et au plus deux saignées.

La forme de rhumatisme qui est le plus influencée par cette méthode est le rhumatisme polyarticulaire mobile et parcourant successivement les diverses articulations des membres, qu'il soit ou non accompagné de tuméfaction. La forme qui est le moins influencée est le rhumatisme mono-articulaire ; dans cette forme on n'obtient guère que la diminution des accidents généraux et locaux de la maladie, sans arriver à une diminution de sa durée. Enfin, celle qui est le plus défavorablement influencée est le rhumatisme blennorrhagique, dans lequel les accidents sont le plus souvent augmentés, par la raison toute simple, que le sulfate de quinine passant dans les urines, celles-ci contractent alors des propriétés irritantes, qui aggravent l'uréthrite existante, et augmentent l'intensité de la réaction sur les articulations.

Les complications du rhumatisme avec les altérations soit phlegmasiques, soit organiques du cœur, n'empêchent pas la médication par la quinine d'agir avantageusement, et sur le rhumatisme et sur elles-mêmes; seulement, si les signes de phlegmasie aiguë des enveloppes du cœur sont prononcés,

il est rationnel de faire en même temps usage de la médication antiphlogistique et de la médication révulsive usitées dans ces maladies, en même temps qu'on emploiera le sulfate de quinine.

Il en sera presque de même pour les complications de pneumonie et de pleurésie, dans lesquelles le sulfate de quinine devra n'être donné, à doses peu élevées, qu'après les antiphlogistiques.

L'inflammation des voies digestives, si elle a quelque intensité, contre-indique absolument cette médication, le sulfate de quinine ne pouvant être sans inconvénient mis en contact avec des membranes muqueuses atteintes de phlegmasie un peu intense, mais ce cas est extrêmement rare.

La méningite, l'encéphalite et les névroses du cerveau, repoussent absolument l'emploi du sulfate de quinine, attendu qu'avec ces complications, les sels de quinine deviennent seulement des excitants de l'encéphale, et n'ont pas le temps de déployer leurs propriétés calmantes. Il en est de même pour les complications de phlegmasie de la membrane muqueuse des reins et de la vessie, organes qui, se trouvant en contact avec des urines constamment chargées du sel de quinine et par conséquent rendues irritantes, peuvent recevoir de ce contact une augmentation d'excitation.

Le sulfate de quinine doit autant que possible être pris en solution. Si le malade ne peut le supporter de cette manière, on le donne en poudre en ayant le soin d'administrer aussitôt sa prise, une boisson acidulée. Les doses doivent toujours être fractionnées, de manière à ne jamais administrer plus de 10 à 20 centigrammes de ce sel à la fois, et être administrées à des intervalles d'à peu près une heure.

Il faut commencer par une dose assez élevée, dont le chiffre variera suivant la susceptibilité de l'encéphale des malades ; puis l'augmenter graduellement les jours suivants et une fois que la maladie décroîtra, aller graduellement en la diminuant. Il est fort rare que le sulfate de quinine ait besoin d'être pris à des doses élevées au delà de cinq à six

jours ; car après ce temps on aura le plus souvent obtenu la rémission des accidents ; et si on ne l'a pas obtenue, il faudra regarder la médication comme inefficace. En général, le sulfate de quinine n'a pas besoin d'être donné pendant plus de huit à dix jours. Une fois que les douleurs sont dissipées, on doit le cesser.

Dirigé de cette manière, ce traitement a l'extrême avantage de calmer promptement les douleurs, de ne point altérer l'organisation, et de laisser une convalescence prompte, pendant laquelle l'embonpoint revient très vite, ainsi que la coloration et les forces.

Je regarde cette influence heureuse, sur la nutrition, comme l'un des avantages les plus grands de la médication ; car on met les convalescents à l'abri de ce cortége d'affections graves, auxquelles sont si exposés ceux qu'un autre traitement a mis dans l'état anémique. Elle les laisse en état de reprendre promptement et sans inconvénient leurs occupations habituelles. Enfin, l'observation démontre que les récidives ne sont pas plus fréquentes qu'après toute autre médication.

Le sulfate de quinine agit-il sur le rhumatisme en ralentissant la circulation et en attaquant l'état phlegmasique? La chose est certaine, et comme on l'a vu, ce fut cette considération qui me conduisit à mettre en usage ce médicament. Mais ce mode d'action ne me paraît pas être le seul ; l'observation montre qu'il se produit une sédation de l'encéphale, analogue à celle que développent les opiacés dans les maladies douloureuses, et enfin, le rhumatisme étant une maladie qui, à l'exemple des affections intermittentes, procède par des raptus, il est évident que le sulfate de quinine attaque le système nerveux, de manière à le mettre, comme il le fait dans les maladies intermittentes, hors d'état de conduire les actions morbides qui constituent ces raptus.

RHUMATISME CHRONIQUE.

Il existe dans les auteurs quelques faits épars dans lesquels on voit que le quinquina avait été administré contre le rhumatisme chronique. Ainsi, Badus, qui a le premier écrit sur le quinquina, dit que Jérôme de Sainte-Sophie vantait l'écorce du Pérou contre les catarrhes et contre les rhumatismes chroniques.

On trouve dans l'article Rhumatisme du *Dictionnaire des sciences médicales*, que certains médecins ont donné cette substance à la dose de 1 à 2 gros, toutes les heures, jusqu'à ce que le malade fût tombé dans une sorte d'ivresse voisine du délire. Ils réitéraient cette médication tous les quinze jours jusqu'à parfaite guérison.

Guilbert pensait que le quinquina ne pouvait être donné avec succès que dans les cas où la maladie est franchement intermittente.

Enfin Double, lors de la découverte de la quinine, avait dit que le sulfate de quinine lui avait paru avoir été efficace contre les douleurs rhumatismales.

Ces assurances, sur l'utilité de ce médicament dans les cas de rhumatisme chronique, avaient fait peu d'impression sur l'esprit des médecins, et l'on ne se servait du quinquina, dans le rhumatisme chronique, que comme d'un tonique, lorsque j'entrepris d'appliquer à cette forme de rhumatisme le traitement qui m'avait si bien réussi dans le rhumatisme aigu.

Cette espèce de rhumatisme présente des formes très différentes l'une de l'autre, depuis celle qui, par sa mobilité, se rapproche du rhumatisme aigu, jusqu'à celle qui, par sa fixité et par les altérations de tissu qui l'accompagnent, se comporte comme les phlegmasies ordinaires.

Il est évident qu'avec des conditions aussi diverses, la médication par le sulfate de quinine ne peut pas agir sur le rhumatisme chronique d'une manière aussi uniforme que sur le rhumatisme aigu.

Ainsi quand ce rhumatisme éprouve une exacerbation qui le fait pour ainsi dire passer à l'état aigu, en lui donnant de la mobilité, avec des douleurs et du gonflement, le sulfate de quinine agit avec toute son efficacité, et développe les trois modes d'action qui le rendent si utile dans l'état aigu.

Quand le rhumatisme conserve de la mobilité, mais qu'il n'a plus de phénomènes locaux d'apparence inflammatoire, et qu'il présente seulement, comme symptôme dominant, une très vive douleur, le sulfate de quinine est moins puissant : il n'agit plus que comme antipériodique et comme calmant. Cependant il réussit encore assez fréquemment à dissiper les douleurs existantes, à empêcher d'autres douleurs de reparaître et à guérir la maladie.

Quand il n'y a plus de mobilité, quand le rhumatisme est fixe et qu'unique ou multiple, il se borne à provoquer de la douleur, on a encore moins de chances de succès, attendu qu'on ne peut plus compter que sur la propriété calmante du sulfate de quinine.

Enfin, quand à la fixité du rhumatisme unique ou multiple, se joint la tuméfaction avec induration des parties tuméfiées, le sulfate de quinine peut diminuer et même faire cesser la douleur, mais le plus souvent là se borne son influence; il n'y a aucun effet, ou appréciable ou suffisant, sur les tuméfactions des surfaces articulaires.

Il est clair que, pour se donner des chances de succès contre le rhumatisme chronique, il faut porter le sulfate de quinine à des doses assez élevées ; car moins le médicament a de prise sur la maladie, plus il faut en augmenter la dose. Il sera donc convenable de faire prendre par jour de 2 à 3 grammes de sulfate de quinine, et l'on pourra le faire avec d'autant plus de sûreté, que les malades n'ayant pas, ou n'ayant que peu de fièvre, ne sont point exposés, comme dans l'état aigu, à ce que le sulfate de quinine détermine des accidents d'excitation cérébrale.

J'ai traité d'après ces données près de cinquante malades

affectés de rhumatisme articulaire chronique de toutes les formes, et je leur ai fait prendre de 2 à 3 grammes de sulfate de quinine par jour.

Il est impossible de donner un tableau analytique de ces faits, en raison de leur extrême variété ; cependant je puis avancer que sur trente-neuf malades dont j'ai pris l'observation, vingt-deux sont sortis complétement guéris, en un temps qui a varié de quinze jours à deux mois et demi ; huit ont été notablement améliorés et neuf n'ont obtenu qu'une très faible amélioration. Parmi ces malades, il y en a eu plusieurs chez lesquels les rhumatismes qui duraient depuis plus d'une année, cessèrent rapidement.

M. le docteur Devergie (1), médecin à l'hôpital Saint-Louis, a obtenu des succès semblables, à l'aide de doses qui n'ont pas dépassé 10 à 15 décigrammes par jour.

GOUTTE.

Il en a été de la goutte comme du rhumatisme ; on a pendant longtemps donné le quinquina comme tonique dans ce qu'on appelait la goutte atonique.

Torti avait cependant rapporté qu'un provincial des prêtres réguliers lui avait raconté que, d'après le conseil d'un père capucin, il avait employé le quinquina contre les douleurs de goutte, auxquelles il était fort sujet depuis longtemps ; qu'il en avait pris deux onces et demie en vingt jours, ce qui l'avait presque débarrassé de cette maladie.

Sydenham avait dit, dans son *Traité de la goutte*, qu'en prenant matin et soir quelques grains de quinquina, on obtenait des avantages dans cette douloureuse maladie, qu'on fortifiait le sang et qu'on le rendait plus vigoureux.

Barthez ne recommandait pas le quinquina à un autre titre : c'était pour lui une substance qui augmentait la force de situation fixe, profondément altérée dans la goutte.

(1) *Gazette médicale*, année 1851.

Telle était l'opinion, lorsqu'en 1714, Held vint la modifier, en constatant que l'action du quinquina sur la goutte était directe et immédiate.

Il donnait le quinquina, comme préservatif, une ou deux fois par semaine, pour détruire la diathèse goutteuse ; et comme curatif tous les jours au matin et au soir, lors des approches d'un accès de goutte. L'administration de cette substance ne se faisait point par grains, mais par scrupules et par demi-gros (1 à 2 grammes). Aussitôt la médication, la fièvre cédait promptement, le gonflement et la douleur disparaissaient, l'appétit revenait, et le paroxysme goutteux était arrêté (1).

En 1777, Al. Small (2), donna l'histoire d'un accès de fièvre intermittente accompagné d'un accès de goutte qu'il éprouva lui-même, pendant lequel il prit 2 gros de quinquina toutes les deux heures, jusqu'à la concurrence de 2 onces, ce qui le débarrassa en même temps de la fièvre et de la goutte.

Cet auteur raconte le fait d'un apothicaire de la rue de Cork, à Londres, lequel avalait, au moment où il se sentait pris d'un accès de goutte, et pendant tout le temps de l'accès, autant de poudre de quinquina que son estomac pouvait en contenir, et l'attaque s'arrêtait toujours très promptement.

Saunders, qui était lui-même atteint de la goutte, dit qu'il était dans l'usage de prendre tous les trois jours au soir, un mélange de 2 grains d'émétique et de 2 gros de quinquina, qui lui enlevaient constamment la douleur.

En 1793, un moine de l'ordre de Cîteaux dans un couvent en Portugal, fit appeler le docteur Lemos, professeur à Coimbre, pour être traité d'un violent accès de goutte; pendant le traitement survint un barbier, qui, devant Lemos, et Tavarès, médecins de la reine, donna le quinquina

(1) *Ephemerides curiosor. natur.*, cent. IV et V, p. 357, année 1714.
(2) *Medic. observat. and inquiries*, vol. VI, p. 103.

à la dose de 1 gros, d'heure en heure, jusqu'à la concurrence de 2 onces en une journée ; le lendemain, le goutteux était guéri, et, au bout de deux jours, il pouvait marcher et sortir de la maison.

Lemos et Tavarès suivirent cette méthode ; Tavarès, goutteux lui-même, employait ce traitement pour lui et pour les autres, et il lui réussissait. Il a donné neuf observations d'attaques de goutte arrêtées par ce moyen.

Ces observations ont été traduites par A. Leroy (1) qui y ajouta six observations tirées de sa pratique, entre autres celle de François de Neufchâteau, président du sénat, dans lesquelles on voit le quinquina arrêter brusquement des accès de goutte. J'ai moi-même entendu M. Thévenot de Saint-Blaise, médecin particulier du roi Louis XVIII, dire qu'il avait avec succès donné le quinquina à ce prince qui, souffrant d'un accès de goutte, voulait à tout prix être mis en état d'ouvrir en personne la session des Chambres de l'année 1819. Enfin, M. Delens assure avoir donné plusieurs fois avec succès le sulfate de quinine, pour arrêter la goutte aiguë.

Il est donc constant qu'à l'aide de doses assez élevées de quinine, on peut diminuer les accidents de la goutte et même arrêter les attaques violentes de cette maladie. Après ce qui a été dit du rhumatisme, ces faits ne paraissent point extraordinaires ; je les rapporte pour prouver la puissance antipériodique du quinquina, et être en droit d'en induire, comme conséquence forcée, que si ce médicament peut arrêter des accès de goutte qui ont ordinairement une intensité bien supérieure à celle du rhumatisme, à plus forte raison peut-il provoquer le même résultat sur le rhumatisme lui-même.

Cette puissance bien constatée, j'ajouterai que je ne pense pas que le médecin doive se comporter dans le traitement de la goutte comme dans celui du rhumatisme. Le rhumatisme aigu est une maladie accidentelle ; une fois

(1) *Manuel des goutteux*, 1805.

qu'une attaque de rhumatisme est dissipée, et que le malade est rétabli, il ne reste plus rien de la maladie, et l'on ne peut reconnaître aucune trace de diathèse, autre que la susceptibilité à contracter de nouveau le rhumatisme. Il n'en est pas de même du goutteux : tout guéri qu'il puisse être de ces accès, il n'en est pas moins un sujet cachexié, dont toute l'économie est altérée. On peut suspendre et entraver avec avantage les attaques du rhumatisme, il est dangereux de le faire pour les attaques de goutte.

Aussi, tout en faisant connaître sa puissance médicamenteuse dont la médecine peut disposer, et qu'elle peut employer dans certains cas donnés, je regarde l'emploi du quinquina contre la goutte comme dangereux et comme ne devant pas être conseillé à titre de médication générale.

ÉRYSIPÈLE.

L'érysipèle précédé, comme on le sait, par des frissons, et accompagné par une fièvre qui n'est souvent point en rapport avec l'étendue de la phlegmasie de la peau, est, comme le rhumatisme, une maladie mobile, qu'on peut classer dans la catégorie de celles qui paraissent devoir être influencées par le quinquina donné à hautes doses.

Je n'ai point assez usé de cette médication dans la maladie de laquelle il est ici question, pour être à même de présenter quelques résultats. Mais, sous le point de vue rationnel, elle doit être utile, car l'érysipèle offre précisément les éléments sur lesquels agit le quinquina; une fièvre vive, une chaleur ardente de la peau, des frissons qui se répètent, et enfin une marche par paroxysmes.

Il y a tant d'analogie entre la manière d'être de l'érysipèle ambulant et celle du rhumatisme, que la médication qui convient à l'un doit être bonne pour l'autre.

Elliotson, médecin anglais, est, au rapport de M. Magendie, dans l'usage d'employer le sulfate de quinine contre cette maladie. M. Monneret dit, dans son travail, qu'il l'a

employé en pareil cas. Je m'en suis servi avec succès dans quelques cas d'érysipèle ambulant, et je suis convaincu que dans cette espèce il doit donner de bons résultats, mais il faut tenir compte des contre-indications : aussi j'engage à beaucoup de prudence dans les érysipèles de la face, à cause de la tendance qu'a cette maladie à provoquer des congestions vers le cerveau, et je conseille de ne pas s'élever au-dessus des doses moyennes, chez les malades débilités ou cacochymes, qui, malheureusement, sont ceux qu'affecte de préférence l'érysipèle ambulant.

PYOGÉNIES.

Après avoir parlé des maladies inflammatoires en quelque sorte simples, j'arrive naturellement aux maladies fébriles avec diathèse purulente, parmi lesquelles je signalerai l'arthrite purulente, les maladies puerpérales, la phlébite et la morve. L'observation attentive fait reconnaître dans ce genre d'affection, plusieurs éléments sur lesquels le quinquina a manifestement prise. Outre la fréquence excessive du pouls, la chaleur ardente de la peau, et les frissons qui sont le cortége habituel de ces affections, il y a, comme circonstance particulière, l'existence d'un travail sécrétoire morbide, qui, pour se faire, a besoin de l'intervention du système nerveux ; or l'une des propriétés du quinquina est, comme on l'a vu, d'entraver ces sortes d'actions organiques, et de mettre le système nerveux hors d'état de les coordonner.

Ainsi, j'ai quelques faits d'arthrites avec suppuration, dans lesquelles la douleur pulsative et les diverses souffrances qu'occasionne la collection du pus, ont été soit calmées, soit momentanément enlevées, par l'administration du sulfate de quinine. On a vu plus haut les faits du docteur Griffin, lequel, à plusieurs reprises, a arrêté la fièvre, et a fait en quelque sorte passer à l'état de convalescents, des malades

porteurs de profondes suppurations, qui, à la longue, ont fini par les faire périr.

M. le docteur Lendet, de Rouen, a, comme on le sait, préconisé l'emploi du sulfate de quinine comme moyen préservatif dans les épidémies de métrite puerpérale. Amené, d'après les faits qu'il avait observés, à conclure que le sulfate de quinine empêchait la pyogénie, il a donné cette substance à assez fortes doses, pendant une épidémie de fièvres puerpérales, et il a constaté que presque toutes les femmes qui prenaient le sulfate de quinine avaient échappé aux atteintes de l'épidémie, ou n'en avaient été que très légèrement attaquées. Les faits que donne ce praticien laissent certainement à désirer, et ne suffisent pas à eux seuls, à porter la conviction dans les esprits; néanmoins, comme on retrouve dans ces faits la physionomie de l'action du sulfate de quinine, et comme la sagacité bien connue de l'auteur ne permet pas de douter qu'il n'ait eu sous les yeux des choses qui ont porté la conviction dans son esprit, je ne mets pas en doute leur réalité.

M. Dubreuil, de Bordeaux, a écrit qu'il avait, en pareil cas, obtenu les mêmes résultats.

Enfin, M. le docteur Leconte, d'Eu, a fait insérer dans le journal *l'Union médicale* (n°s 11, 20, 22 et 25, février 1851), dix observations de métro-péritonites ayant suivi immédiatement l'accouchement, traitées par le sulfate de quinine à haute dose. Chez toutes les malades, l'affection était grave : les unes avaient des frissons, des exacerbations et des rémissions; les autres présentaient une prostration extrême; chez aucune la phlegmasie n'était franchement inflammatoire. Le sulfate de quinine fut administré à la dose de 1 et de 2 grammes en vingt-quatre heures; et de ces dix malades, neuf ont complétement guéri.

Dans ces observations, pour la plupart incomplètes, on reconnaît l'existence d'une affection grave, tantôt avec des rémissions, tantôt avec les phénomènes des maladies pernicieuses, et l'on peut distinguer une amélioration produite

pendant l'emploi du sulfate de quinine; mais dans presque la moitié des cas on a été forcé de recourir à l'emploi d'autres moyens, tels que les vomitifs, les toniques, en même temps qu'on administrait le sulfate de quinine, et l'effet de ce dernier a été plus difficile à apprécier.

M. le professeur Borelli, de Turin, a publié dans la *Gazette médicale sarde* en janvier 1854, le fait suivant :

Une femme avait été opérée pour une hernie étranglée, l'opération avait été suivie de phénomènes inflammatoires du côté de l'abdomen qui forcèrent à pratiquer six saignées en trois jours.

Le septième jour après l'opération, réapparition de la phlogose à la plaie dont les bords se tuméfient et deviennent douloureux. En même temps paroxysmes fébriles précédés de frissons qui nécessitent deux nouvelles saignées.

La phlogose de la plaie, et les accès fébriles augmentant d'intensité, la teinte de la face devint jaunâtre, les traits s'altérèrent, il survint un accablement profond, le pouls était petit, fréquent et très facile à déprimer. Tous les jours, il y avait un accès précédé de frisson, les bords de la plaie étaient devenus pâles, la suppuration en était supprimée ; bref, il y avait une infection purulente. Au bout de deux jours de cet état, on donne 1 gramme de sulfate de quinine chaque jour, et en même temps on administre du vin généreux.

Au bout de six jours de ce traitement, le pouls s'était relevé, la suppuration était revenue à la plaie, les accès de fièvre devinrent plus courts et plus rares, la convalescence se déclara, mais elle fut longue.

La phlébite et la morve, se comportant presque comme les maladies puerpérales, doivent obéir au même modificateur.

Enfin, j'ai quelques faits de suppuration dans lesquels le sulfate de quinine, administré à la dose de 2 et 3 grammes par jour, a produit les modifications les plus prononcées; malheureusement, dans plusieurs cas, la modification n'a pas été durable, et peu après les accidents ont repris comme auparavant.

PHLEGMASIES.

Cette classe de maladies me paraît être celle sur laquelle les préparations de quinquina doivent avoir le moins de prise.

La puissance de cette écorce a bien pu suffire à arrêter la fièvre dans les maladies où la cause ne résidait pas dans une inflammation intense, comme on l'a vu jusqu'à présent; mais quand la raison de la fièvre est une véritable phlegmasie, la cause productrice possède alors une intensité qui se trouve supérieure à la puissance hyposthénisante du quinquina, et celle-ci ne peut plus ni ralentir le pouls, ni diminuer la force de ses pulsations, ni faire baisser la température du corps. Or, cette infériorité du pouvoir hyposthénisant deviendra d'autant plus prononcée, que la phlegmasie aura plus d'intensité : ainsi, à degré égal, les phlegmasies parenchymateuses devront être moins influencées que celles qui attaquent les surfaces membraneuses.

Peut-être pourrait-on concevoir dans les phlegmasies, telles que la pneumonie, qui commencent par un frisson, la pensée de prévenir la fièvre en donnant le quinquina avant l'invasion de celui-ci; mais il serait fort difficile d'employer cette médication à temps opportun, et il se pourrait que tout en réalisant cette possibilité, le quinquina ne pût produire sur l'économie un effet capable d'entraver le développement du mal.

Enfin, le contact direct du médicament lui-même sur les tissus dans lesquels réside l'inflammation fait que ce moyen ne peut guère être applicable aux maladies des membranes muqueuses des voies digestives.

Cependant les médecins de l'école italienne n'en ont pas moins employé le sulfate de quinine, pour combattre les diverses phlegmasies, tant des organes parenchymateux que des viscères membraneux.

Cette substance, étant pour eux un contro-stimulant,

devait être employée à haute dose au même titre que l'émétique.

Les journaux italiens rapportent de nombreux faits de pneumonies, de pleurésies et de phlegmasies gastro-intestinales traitées avec succès par Rasori, Tommasini et par leurs nombreux élèves, au moyen du sulfate de quinine.

Il est impossible, d'après la lecture de ces récits, de se faire une idée juste de la valeur de la médication dans ces cas; on sait combien il faut réunir de faits pour déterminer la puissance thérapeutique d'un médicament : or, les faits présentés sont loin d'être en nombre suffisant pour se former une opinion. Tout ce qu'on peut dire de mieux en faveur de cette médication, c'est qu'elle fut employée fréquemment par Rasori et par Tommasini, dans leurs salles de clinique, pendant longtemps, et devant de nombreux élèves. Peut-être le climat de l'Italie prête-t-il plus que tout autre à son succès.

On trouve, dans les écrits de ces dernières années, que plusieurs médecins français ont employé le sulfate de quinine dans les maladies de cette classe.

Ainsi, on lit dans une thèse soutenue en 1848, à Montpellier, par M. Favier, et qui a pour titre : *Des propriétés antiphlogistiques du sulfate de quinine*, qu'en Afrique plusieurs médecins des hôpitaux militaires traitent beaucoup de phlegmasies par le quinquina. L'auteur cite l'un de ses chefs de service, M. Jubiot, qui traitait toutes les fièvres inflammatoires par le sulfate de quinine à la dose de 15 décigrammes à 2 grammes par jour, et qui les guérissait en peu de jours, pendant que ses collègues du même hôpital traitaient les mêmes maladies par les saignées et par les émollients ; il cite du même médecin plusieurs cas de pneumonie, de pleurésie et de dysentérie, traités avec succès par ce moyen.

M. le docteur France (1) fait connaître qu'il a donné le

(1) *Journal de la Société de médecine pratique de Montpellier*, mars 1844.

sulfate de quinine à la dose de 2, 3 et 4 grammes dans des cas de pneumonie et de pleurésie aiguës, et qu'il a guéri ces maladies aussi bien que par la saignée. Il assure que sous l'influence de ce traitement il a vu disparaître la douleur et diminuer la fièvre.

Enfin, on trouve dans plusieurs comptes rendus des cliniques de divers hôpitaux de Paris, insérés dans le *Journal de thérapeutique* de M. Rognetta, que M. Guérard, l'un des médecins de l'Hôtel-Dieu, donne souvent avec succès le sulfate de quinine à haute dose dans les mêmes maladies.

On lit dans la *Gazette médicale*, année 1849, p. 818, des observations de Piels, dans lesquelles des croups ont été arrêtés par le sulfate de quinine porté à la dose de 60 centigrammes à 12 décigrammes par jour, et, à la page 614, deux faits d'urétrites très douloureuses guéries par le même sel porté à la dose de 12 décigrammes.

Je le répète, je n'ai jamais employé le sulfate de quinine dans les phlegmasies ordinaires simples, et je dois déclarer que dans les cas de rhumatismes accompagnés de pleurésie ou de pneumonie que j'ai eus à traiter, j'ai toujours été forcé d'employer la saignée répétée, en même temps que le sulfate de quinine.

Je ne connais guère que trois espèces d'inflammations dans lesquelles cette médication ait réussi d'une manière indubitable.

La première se compose des irritations et des phlegmasies des organes encéphaliques. On a vu jusqu'à quel degré le sulfate de quinine stupéfiait l'encéphale. Il est très certain que cette propriété peut être avantageusement mise à profit dans les phlegmasies de cet organe. On sait que les fièvres typhoïdes avec méningite de la base du cerveau, ou avec méningite rachidienne, sont plus utilement traitées par les opiacés que par les saignées. J'ai rapporté plus haut avec quelle rapidité le sulfate de quinine abattait les accidents cérébraux qui se produisent dans cette maladie, et j'ai alors émis, d'après l'observation des faits, l'opinion que

plus l'encéphale était intéressé dans une fièvre typhoïde, plus il y avait de chances de l'attaquer avec avantage par le sulfate de quinine. La même opinion se rencontre dans l'article de M. Jacquot, dont j'ai parlé plus haut.

Depuis longtemps M. Delens (*Histoire des drogues*, article Quinine) a fait connaître qu'il avait employé les sels de quinine dans les maladies cérébrales des enfants, telles que les convulsions, l'hydrocéphale aiguë et la méningite, et il a assuré que de cette manière il avait réussi plusieurs fois à faire cesser des convulsions et à entraver la marche de ces graves maladies. MM. Mérat et H. Cloquet (1) disent avoir donné avec succès le quinquina dans une inflammation évidente de l'arachnoïde. On trouve dans la *Gazette médicale*, année 1843, deux observations de méningites à début intermittent, traitées et guéries promptement par le sulfate de quinine. Il me paraît probable que c'est par une action de même genre que M. Mêlier a obtenu des succès dans une maladie avec convulsions, qu'il a traitée par le sulfate de quinine, et qu'il croit avoir guérie à titre d'intermittence à courtes périodes.

Enfin, le tome VI de la 4e série des *Archives de médecine* contient un article de M. Jacquot, où se trouvent trois faits de méningites traitées avec avantage par le sulfate de quinine, et dans lesquelles le phénomène dominant, l'intermittence des accidents, fut surtout enlevée de la manière la plus remarquable.

Il n'est pas douteux que dans le grand nombre des cas où de semblables médicaments ont été donnés avec succès dans la croyance qu'il y avait une fièvre intermittente, on n'ait tout simplement agi sur de simples méningites.

Ces faits s'expliquent aisément par l'action hyposthénisante produite sur le cerveau. On sait que tous les accidents de ces maladies, et que tout le danger qu'elles font courir, viennent de la lésion cérébrale; en rendant la pulpe ner-

(1) *Dictionnaire de matière médicale*, vol. V, p. 633.

veuse insensible à l'action excitante que l'hypérémie tend à provoquer, l'irritation ne se produit pas, et par là se trouvent prévenus les accidents qui constituent la gravité de ces maladies.

Il est évident que cette médication ne peut être utile que dans le début de la phlogose ou au plus dans les premiers jours de son développement, quand on peut encore espérer entraver la maladie et empêcher les exhalations à la surface des méninges; car dès que ces résultats pathologiques se sont produits, ce qu'on reconnaît à la continuité des accidents, les sels de quinine seraient plus nuisibles qu'utiles.

La seconde classe de phlegmasies dans lesquelles le quinquina et ses préparations peuvent être manifestement utiles, se compose de quelques maladies du cœur. En agissant d'après les principes qui viennent d'être exposés, les sels de quinine peuvent être utiles dans les phlegmasies du cœur. En effet, ces sels influencent le cœur lui-même, en le stupéfiant, comme on vient de voir qu'ils agissaient sur l'encéphale; ils en ralentissent l'action, et nécessairement ils agissent d'une manière secondaire sur les phlegmasies du péricarde et de l'endocarde. On sait, en effet, très bien, que le repos d'un organe est l'une des conditions principales de la diminution de ses phlegmasies. Or, en ralentissant le pouls de 20 à 25 pulsations par minute, comme cela arrive souvent avec le sulfate de quinine, on se met dans les conditions les plus favorables pour diminuer les phlegmasies des enveloppes, et du tissu lui-même de l'organe de la circulation.

On a vu que dans les nombreux cas de maladie du cœur compliquant les rhumatismes, traités par le sulfate de quinine, on a vu, dis-je, que, soit que les malades eussent été saignés ou non, les phénomènes de phlegmasie du cœur étaient constamment favorablement influencés par la médication quinique.

Je ne prétends pas soutenir, en avançant ces faits, qu'il

faille traiter ces maladies par le sulfate de quinine ; mais je prétends que leur combinaison avec le rhumatisme n'est pas une contre-indication à l'emploi de ce sel, et que quand elles n'ont pas une très grande intensité, cette médication suffit, et pour le rhumatisme, et pour les maladies du cœur, sans qu'il soit absolument nécessaire de lui adjoindre les évacuations sanguines.

Il n'en est pas de même des lésions organiques du cœur. Il semble, au premier abord, que les hypertrophies de cet organe doivent être avantageusement modifiées par les sels de quinine : j'ai fait quelques tentatives contre ce genre d'affection, et je n'en ai point obtenu de résultats satisfaisants. A peine ai-je pu reconnaître une faible sédation du pouls : j'ai d'ailleurs bientôt compris que, pour modifier la nutrition du cœur, il faudrait continuer la médication pendant un temps plus long que celui pendant lequel on peut sans inconvénient administrer le sulfate de quinine à haute dose, temps qui ne peut guère, ainsi que je l'ai dit, aller au delà de huit à dix jours. D'ailleurs les sels de quinine amènent la stase du sang dans les oreillettes du cœur et dans les grosses veines, grave inconvénient dans ces maladies où la stase du sang veineux est déjà la source d'une série d'accidents morbides les plus graves.

Ce n'est plus de la même manière que le sulfate de quinine agit sur la troisième espèce de phlegmasies dans lesquelles il peut être donné avec avantage.

On a vu que les urines étaient la voie d'élimination du sulfate de quinine absorbé. Il a été bien constaté que les urines ainsi chargées de ce sel, avaient acquis une propriété irritante, et qu'elles augmentaient les douleurs dans les cystites ainsi que dans les urétrites aiguës qui accompagnent quelquefois les rhumatismes.

Or, cette propriété excitante des urines peut être mise à profit en vue de déterminer un degré d'excitation suffisant pour modifier avantageusement les phlegmasies chroniques de la membrane muqueuse des voies urinaires, à la ma-

nière des substances balsamiques. Chantourelle (1) a cité un cas de cystite chronique, suite de lithotritie, guérie par le sulfate de quinine. MM. Gimelle et Emery (2) ont vanté, comme un bon moyen d'arrêter les blennorrhagies, le mélange du baume de copahu et du quinquina, connu sous le nom de *quinobaume*. J'ai moi-même administré le sulfate de quinine à la dose de 1 ou 2 grammes par jour dans trois cas de cystite catarrhale chronique de moyenne intensité, et deux fois j'ai obtenu une amélioration très prononcée dans les douleurs et dans la quantité de matière purulente mêlée à l'urine; dans le troisième cas, j'ai amené une très prompte guérison.

Je conseille, néanmoins, de n'employer cette médication que chez des sujets jeunes, de bonne constitution, et dans les cas où la phlegmasie n'a qu'une intensité qui permette de tenter la guérison par voie d'inflammation substitutive, et je recommande surtout de ne pas l'employer chez les vieillards ni chez les sujets de mauvaise constitution.

Enfin, on pourra tirer quelque avantage de cette médication dans les écoulements urétraux chroniques, difficiles à arrêter, qui auraient résisté à toute autre médication. Ce serait peut-être même un moyen de rappeler des écoulements urétraux dont la suppression serait regardée comme la cause d'autres maladies.

On sait qu'autrefois le quinquina se prescrivait dans les phlegmasies chroniques, catarrhales, dans lesquelles la tonicité des tissus semblait être en défaut.

NÉVROSES.

Le quinquina a longtemps joui d'une grande faveur dans le traitement des affections nerveuses, et l'on comprend

(1) *Archives de médecine*, janvier 1828, séance de l'Académie de médecine du 4 décembre 1827.

(2) Académie de médecine, séance du 19 mars 1833.

aisément les motifs de cette vogue. Dans l'écorce du Pérou résident deux propriétés d'un effet incontestable sur ces affections : la première est la propriété hyposthénisante du système nerveux due à la quinine et à la cinchonine, qui y sont contenues; l'autre est la vertu tonique développée par le tannin, les matières colorantes et les matières extractives qui se trouvent en si grande quantité dans cette écorce. Comme le quinquina était alors donné en substance, on se trouvait administrer à la fois un médicament contenant une double propriété. Néanmoins il est à croire que, comme le quinquina était dans ces maladies donné à petites doses, la propriété hyposthénisante y était peu mise en évidence, aussi n'a-t-elle été reconnue que par un très petit nombre d'observateurs. La propriété tonique, au contraire, qui devenait dominante, a été célébrée par tous les auteurs. C'est à titre de tonique que le quinquina a été tant vanté dans les maladies nerveuses : *Sanguis roborat nervos;* et dans le *Traité de thérapeutique* de MM. Trousseau et Pidoux, qu'on peut considérer comme la dernière expression de cette doctrine, le quinquina est encore compris dans la médication névrosthénique, c'est-à-dire dans celle qui agit sur le système nerveux en remontant au type normal l'organisme débilité. Aussi, quand la chimie, après avoir séparé les divers principes médiats contenus dans l'écorce du Pérou, a pu offrir aux médecins la quinine et la cinchonine dégagées des substances qui masquaient leur action, on s'est bientôt aperçu que, par cet isolement des principes, le médicament avait perdu de sa valeur dans les névroses; à partir de ce moment son crédit diminua comme médication générale, et les sels de quinine n'ont plus guère été employés contre ces maladies, que pour satisfaire à des indications particulières.

Je dois insister ici sur ces données, qui vont en quelque sorte servir de clef pour l'emploi du quinquina dans les névroses.

Il n'y a guère dans ces maladies que trois conditions

auxquelles satisfasse complétement la médication par le quinquina.

La première est l'intermittence qu'on peut considérer comme un des éléments les plus ordinaires des affections nerveuses. Il est, en effet, bien peu de maladies nerveuses dans lesquelles les accidents morbides présentent de la continuité ; presque toujours ceux-ci subissent des oscillations en plus ou en moins, et quelquefois même disparaissent complétement. Or, dans ces cas, les sels de quinine administrés à temps convenable peuvent, comme hyposthénisants, mettre les centres nerveux, et les prolongements qui en émanent, hors d'état de développer les actions morbides qui constituent les névroses ou les névralgies, et arrêter de cette manière la maladie nerveuse. Aussi, règle générale, toutes les fois qu'on peut saisir une intermission suffisante dans les affections nerveuses, il faut, en tenant compte des contre-indications, avoir recours aux sels de quinquina.

La seconde condition est la débilité qui accompagne ordinairement les affections nerveuses. Le quinquina, en sa qualité de substance amère et astringente, développe une grande puissance contre cet état d'affaiblissement des tissus. En excitant au degré physiologique la membrane muqueuse de l'estomac, il provoque l'appétit, active la digestion, favorise l'hématose, donne une nouvelle impulsion à la nutrition, et finit par imprimer de notables changements à l'organisme entier. Alors l'équilibre se rétablit entre les divers systèmes généraux de l'économie, et le système nerveux qui prédominait, étant mis à l'unisson avec les autres, cesse d'exercer une fâcheuse suprématie. Outre cette faculté spéciale, le tannin et les matières colorantes développent une puissance tonifiante qui relève le ton des membranes muqueuses gastro-intestinales, et par sympathie celui des tissus qui leur sont liés.

Le premier tonique venu, tel que le vin, les astringents, les amers, peut bien jouir de la dernière des propriétés que je viens d'indiquer, mais aucun d'eux ne possède celle d'exci-

ter l'appétit au même degré que le quinquina. Aussi est-ce par là que cette substance prime les autres toniques. C'est dans la combinaison des sels de quinine ou de cinchonine avec les substances extractives, que réside cette vertu particulière au quinquina.

Donc, dans toute maladie nerveuse où prédomine la débilité, et où l'on observe de la langueur des organes digestifs, sans lésions phlegmasiques, chose qui, malgré les apparences contraires, est le cas le plus commun, le quinquina est indiqué. Mais c'est le quinquina en substance qu'il faut administrer, et non les sels de quinine. La forme la plus convenable est la poudre ou l'extrait mou, qui seuls contiennent toutes les parties intégrantes du quinquina ; dans ces cas, la tannate de quinquina pourrait être utile.

La troisième condition de succès est le siége même de la névrose ou de la névralgie. On a vu que les sels de quinine avaient leur minimum d'action sur l'encéphale, et leur maximum sur les nerfs ganglionnaires. Il suit de là que dans les névroses cérébrales proprement dites, les sels de quinine ont le moins de chances de succès : tandis que, quand ces maladies intéressent les viscères de la poitrine, les poumons, et surtout le cœur, on a tout lieu d'espérer de bons résultats. L'influence sur les viscères abdominaux, bien qu'assez prononcée, est beaucoup moindre. De là viennent les effets si remarquables des sels de quinine dans les palpitations, dans les névroses du cœur et dans les dyspnées.

Il est évident que pour remplir cette dernière indication, c'est aux sels de quinine ou de cinchonine qu'il faut avoir recours.

On voit, d'après ces considérations, que l'emploi vraiment rationnel du quinquina contre les affections nerveuses est assez limité.

Ainsi, à part la présence de l'intermittence et de la débilité, le quinquina et les sels de quinine ne conviennent point dans les névroses qui ont leur point de départ dans l'encé-

phale, et dans ses prolongements aux organes des sens. Ils pourront même le plus souvent être contre-indiqués dans cette classe de maladies, à raison de la congestion sanguine locale qui les accompagne souvent et qui pourrait être augmentée par l'action des sels de quinine. En général, la quinine doit être administrée avec précaution chez les sujets irritables; or les malades atteints de névroses cérébrales le sont presque tous.

Cependant, comme ces sels ont une action hyposthénisante très directe sur les yeux et sur les oreilles, il y aurait peut-être quelque avantage à l'employer dans les névroses de ces organes.

On a vu plus haut que je regardais l'emploi des sels de quinine comme pouvant donner de mauvais résultats dans l'épilepsie, l'hystérie, l'hypochondrie, le tétanos et dans la chorée. Néanmoins, Sydenham et Blegny recommandent le quinquina contre l'hystérie et l'hypochondrie à titre de tonique. Vallisnieri et Tozzi assurent qu'il est utile dans l'épilepsie. Il existe plusieurs observations de tétanos traités et guéris par le sulfate de quinine. Ainsi Carlo Frua (1) donne-t-il une observation de tétanos qu'il appelle rhumatismal, traité et guéri par le sulfate de quinine, à la dose de 12 à 15 décigrammes par jour.

On trouve dans la *Revue médico-chirurgicale*, octobre 1850, l'observation par M. Foucard, de Sainte-Maxence, d'un véritable tétanos spontané, traité sans succès par l'opium à haute dose, par le calomel et les frictions pendant vingt jours. On donna alors le sulfate de quinine à des doses de 2 à 3 grammes par jour. Aussitôt il y eut une diminution notable des secousses convulsives et de la rigidité; la guérison eut lieu au bout de vingt jours. M. Herpin, de Tours, a obtenu une guérison semblable par l'union de la quinine à l'opium. MM. Blaud et Chalupt, cités par M. Bailly, ont vu des convulsions se dissiper dans un laps de temps de six

(1) *Gazette médicale*, 1843, p. 775.

à douze jours, par l'usage du sulfate de quinine à des doses de 60 à 80 centigrammes par jour. M. Aran a guéri en trois jours une chorée rhumatismale avec 2 grammes de sulfate de quinine. Malgré ces autorités, dans ces diverses névroses, le remède principal est l'opium, le sulfate de quinine ne vient que bien après.

Dans les névroses du poumon et du cœur, le sulfate de quinine jouit d'une influence incontestable : les dyspnées, les asthmes, les toux convulsives sont en quelque sorte arrêtés comme par enchantement par cette substance. La puissance des sels de quinine est si grande dans ces cas, qu'elle peut agir sur ces états morbides, même quand ils sont combinés avec une maladie inflammatoire. Ainsi, M. Landouzy, de Reims, vient de faire connaître les succès qu'il avait obtenus de l'emploi des sels de quinine dans une épidémie de bronchite avec toux convulsive. Standberg, Brendell, Whytt, Strack, Miller, Morris, Bisset et M. Collineau, avaient fait la même observation.

Les névroses du cœur, avec surexcitation des mouvements de cet organe, sont celles dans lesquelles les sels de quinine ont le plus de puissance; il n'en est point contre lesquelles ils soient plus indiqués que les palpitations. Tous les auteurs s'accordent sur ce point. Il serait fort dangereux, au contraire, de les administrer dans les cas de syncope ou dans ceux où il y a, soit beaucoup d'intermissions, soit du ralentissement dans les pulsations des artères.

Les névroses des viscères abdominaux sont bien moins influencées que les précédentes par le quinquina, il n'est guère que la gastralgie contre laquelle on l'admette; MM. Chomel, Sandras et Bailly se sont loués de son usage. Dans ces cas, le quinquina en substance paraît devoir être préféré.

Les névroses des organes biliaires, des organes urinaires et des organes génitaux, ne cèdent pas non plus à la médication quinique; il est même probable qu'elle pourrait, si on l'employait, donner lieu à une aggravation de la maladie.

NÉVRALGIES.

Si le quinquina, de même que les préparations qui en dérivent, a peu de puissance dans les névroses, il en est autrement dans les névralgies.

L'expérience constate que cet ordre de maladies est au contraire fortement influencé par ces agents. Les recueils d'observations fourmillent de faits de névralgies traitées avec succès par ces médicaments, et ils sont si nombreux qu'il est inutile de citer ici, même les auteurs principaux qui les ont publiés. Le succès de cette médication prouve incontestablement la propriété calmante de l'écorce du Pérou; car il n'est plus possible, comme on l'a fait pour les névroses, d'attribuer l'effet avantageux de cette substance aux principes toniques du quinquina. Les guérisons obtenues, qui sont bien plus nombreuses et plus évidentes depuis l'emploi des sels de quinine, qu'elles ne l'étaient auparavant, ne permettent pas de douter que la puissance du remède ne réside dans les alcaloïdes, qui seuls jouissent de la vertu hyposthénisante.

Dans cette classe de maladies, la douleur étant continue, ou n'ayant que des oscillations très irrégulières, ce n'est point sur la périodicité qu'agissent ces alcaloïdes, puisqu'elle n'existe pas, leur action se porte directement sur l'élément douleur, au même titre que les substances calmantes. Les sels de quinine et de cinchonine agissent, dans ces cas, comme des succédanés de l'opium et des substances narcotiques; on sait que l'acide cyanhydrique et le chloroforme, agents hyposthénisants, jouissent également de la propriété d'engourdir la douleur. On est donc forcé d'attribuer la propriété calmante que possèdent les alcalis du quinquina, à leur pouvoir hyposthénisant, car il n'existe aucun moyen de la concevoir d'une autre manière. Aussi la puissance narcotique de ces substances dans les névralgies, est-elle le meilleur argument qu'on puisse présenter en fa-

veur de leur pouvoir hyposthénisant et contre l'existence des propriétés toniques ou excitantes du système nerveux qu'on leur supposait.

Dans les névralgies continues, les sels de quinine ne viennent qu'après les narcotiques ordinaires, et dans une bonne thérapeutique, il ne faut les employer que quand ceux-ci ont échoué, ou quand la névralgie est de nature rhumatismale.

Si la quinine a tant de succès dans les névralgies continues, elle en a bien plus encore dans celles qui sont intermittentes, et à plus forte raison dans les névralgies périodiques. Dans ces dernières, l'effet est presque aussi sûr qu'il l'est dans les fièvres ; là le quinquina est un spécifique. Je n'insiste pas sur ce point qui a été traité ailleurs.

L'expérience a constaté que lorsqu'on veut attaquer des névralgies par les sels de quinine, il faut les administrer à des doses élevées. Tous les observateurs ont été obligés de donner des doses de 2, 3 et 4 grammes par jour de sulfate de quinine. J'ai moi-même enlevé plusieurs fois, et en très peu de jours, des névralgies sciatiques intenses.

Comme dans tous ces cas il n'y a point de fièvre, ces doses élevées ne peuvent produire sur l'encéphale aucun effet fâcheux.

La raison et les faits indiquent que l'association des sels de morphine aux sels de quinine aide puissamment l'action de ces derniers, et permet d'en diminuer les doses.

En général, l'action des alcalis du quinquina est, comme celle des opiacés en pareil cas, héroïque et prompte.

HYPERCRINIES.

Une classe de maladies contre laquelle les préparations de quinquina peuvent être administrées avec succès, est celle des hypercrinies, parmi lesquelles il faut surtout distinguer les hémorrhagies et les sueurs.

Depuis longtemps le quinquina s'administrait contre certaines hémorrhagies : ainsi Rosenstein, Acrel, Held, l'ont vanté contre les épistaxis; Hoffmann, Wagner, Murray, Vogel, Goupil, Botex, contre l'hémoptysie. Morton l'a même regardé comme un spécifique dans ce cas, et de Haen l'a considéré sous le même point de vue contre les hémorrhagies intestinales. Lafosse et Caron l'avaient vanté dans les hémorrhagies atoniques. Ce médicament était employé en substance et probablement on le regardait comme un tonique. A présent que la propriété hyposthénisante de la quinine est reconnue, on comprend autrement cette action, et l'on conçoit qu'une substance qui jouit de la propriété de ralentir la circulation et de diminuer la force des pulsations du cœur, puisse être utile dans les hémorrhagies actives. Aussi dans ces cas ce sont les préparations de quinine qu'il faut administrer.

Fantonetti rapporte (1) deux cas de pneumorrhagie arrêtés par le sulfate de quinine à 4 grammes, et reparaissant sitôt qu'on suspendait la médication.

Dans les hémorrhagies avec débilité et dans celles qui s'accompagnent de l'hydroémie, ce serait au quinquina en poudre, à l'état d'extrait mou, ou au tannate de quinine, qu'il faudrait avoir recours.

Comme presque toutes les hémorrhagies sont soumises à la loi de l'intermittence, il est évident que pour cette raison même l'usage des antipériodiques y est indiqué. Il ne conviendrait cependant pas de donner les sels de quinine à trop hautes doses, dans les épistaxis et dans les métrorrhagies.

M. Bouisson, de Montpellier, a employé les sels de quinine avec avantage dans les hémorrhagies intermittentes des plaies.

Ce praticien distingué rapporte (2) plusieurs faits très

(1) *Gazette médicale*, 1841, p. 387.

(2) *Bulletin de thérapeutique*, numéro de janvier et février 1854.

concluants, dans lesquels des hémorrhagies intermittentes qui s'étaient produites chez des opérés avaient été arrêtées par des doses de sulfate de quinine qui avaient varié de 30 centigrammes par jour à 1 gramme.

Ce qui vient d'être dit s'applique aux sueurs, qui sont l'une des hypercrinies contre lesquelles le quinquina a été donné avec le plus de succès. Cleghorn, Whytt, Roques, Gunther et M. Magendie ont préconisé son emploi dans ce cas. Il est en effet naturel que le quinquina, qui abaisse la température trop élevée de la peau en même temps qu'il provoque la sédation de la circulation, soit utile dans une maladie où la température de la peau s'élève ordinairement en même temps que la circulation s'y accélère.

Aussi, à moins de débilité qui réclame l'emploi des toniques, les sels de quinine à dose de 1 à 2 grammes doivent être préférés à toute autre préparation.

Il ne reste plus que peu à dire sur l'usage du quinquina dans les productions hétérologues, telles que le cancer, les tubercules, dans lesquelles ce médicament ne peut être utile que comme moyen d'entraver par son effet hyposthénisant un travail de transformation ou de nouvelle production morbide, mais sur lequel on ne peut guère compter avec certitude.

Je dois cependant m'arrêter sur les effets du quinquina contre la phthisie pulmonaire, parce qu'il est l'un des médicaments qui ont été le plus recommandés dans le traitement de cette maladie dont l'hémoptysie est l'un des effets les plus constants.

Quand on lit les ouvrages où cette matière est traitée, on trouve que le quinquina a été préconisé dans des intentions très différentes.

Ainsi Van-Swiéten (1), Jaeger (2), Haller (3), Tissot (4),

(1) *Commentaires*, t. IV, p. 94.
(2) Thèse.
(3) *Opuscule pathologique*, p. 182.
(4) *Avis au peuple*, p. 119 à 124.

Pringle (1), frappés de l'aspect scrofuleux et de l'état de débilité dans lequel se trouvent les sujets prédisposés à la phthisie pulmonaire, ou déjà pris de cette maladie, ont conseillé le quinquina comme un amer, comme un tonique et comme un antiscrofuleux.

D'autres, tels que Werlhoff (2), Whytt (3), Giacomini (4), Gunther, n'ont eu en vue que la fièvre hectique qui mine ces malades, et ils ont proposé le quinquina comme un remède contre la fièvre hectique des phthisiques. Gunther proposait même d'associer le quinquina à la digitale. Pour Giacomini, la phthisie étant une phlébite, la quinine était son calmant.

D'autres, enfin, frappés des retours réguliers de cette forme de fièvre hectique, ont eu recours au quinquina comme à un antipériodique, ou comme Cleghorn pour arrêter les sueurs nocturnes, ou comme Morton (5) pour arrêter l'abondance de l'expectoration, et diminuer les hémoptysies par sa propriété astringente.

En résumé, il est très facile de reconnaître que le quinquina ne peut être employé dans la phthisie que momentanément et dans la vue de remplir une indication particulière.

Enfin, je n'ai rien à ajouter à ce qui a trait à l'utilité du quinquina en substance, employé comme tonique dans les convalescences où les voies gastriques ont besoin d'excitants, et où l'on trouve de la pâleur, de la bouffissure et de la tendance à l'œdème, dans le scorbut et dans les affections avec débilité, non plus qu'à son emploi topique contre la gangrène, parce que ces faits sont depuis longtemps dans le domaine de la thérapeutique et qu'ils n'ont pas besoin d'une nouvelle interprétation.

Comme dans ces affections le médecin n'a besoin que de

(1) *Diseases of the armies*, p. 167.
(2) *Observ. de febribus*, p. 50.
(3) *Essays and observations*, t. III, p. 575.
(4) *Traité de matière médicale*, art. QUINQUINA.
(5) *Opera omnia*, t. I, p. 103.

la propriété tonifiante, il devra la chercher dans les décoctions, les vins, les sirops, les poudres et les extraits secs du quinquina, et il pourra se servir indifféremment des espèces de cette écorce qui contiennent peu de quinine ou de cinchonine.

Mais, il faut en convenir, malgré l'assertion de Barthez qui regarde l'écorce du Pérou comme le premier des toniques et comme devant être placé à la tête des toniques fixes et amers, les préparations de quinquina, considérées sous ce point de vue, n'ont aucune supériorité sur les autres substances amères ou astringentes dont la pharmacie dispose, et l'on peut remarquer que, depuis la découverte de la quinine, on attache de moins en moins d'importance aux préparations de quinquina dont je viens de parler.

QUATRIÈME PARTIE.

Il me reste maintenant à traiter la partie de ce travail, que j'appellerai la partie instrumentale, c'est-à-dire à étudier, toujours à l'aide des expériences et de l'observation, la valeur médicamenteuse des divers composés du quinquina, et celle de leurs divers modes d'administration dans les maladies. J'aurai, de cette manière, complété, je l'espère, la tâche que je m'étais imposée.

Je vais donc successivement étudier :

1° La puissance relative de chacune des substances actives qui entrent dans la composition des écorces de quinquina, et celle de leurs principales préparations pharmaceutiques.

2° Les doses auxquelles chacune d'elles doit être donnée, soit en vue d'en obtenir des effets d'hyposthénisation, soit comme simple excitant.

3° Le moment auquel il faut les administrer pour opérer à temps convenable, sur le système nerveux, la modification qu'on veut obtenir.

4° Le choix des substances qu'on peut adjoindre aux préparations de quinquina, pour augmenter leur puissance ou pour corriger quelques-uns de leurs effets.

5° Le temps pendant lequel on doit continuer l'administration du quinquina et de ses préparations, afin de soutenir la modification d'une manière qui suffise à maintenir l'influence voulue.

6° L'intensité de l'absorption et de l'action de ces sub-

stances, suivant les surfaces de l'économie sur lesquelles elles sont déposées.

7° Enfin la valeur de chacune des formes pharmaceutiques sous lesquelles l'administration peut s'en faire.

VALEURS DES PRÉPARATIONS DIVERSES DU QUINQUINA.

Les préparations que la pharmacie compose avec l'écorce du Pérou sont assez nombreuses ; ce sont : la quinine brute, la quinine pure, les sels de quinine, la cinchonine, les sels de cinchonine, la quinidine la cinchonidine et leurs sels ; les sels de quinicine et de cinchonicine, la poudre, les infusions, décoctions, vins, teintures, bière et sirops de quinquina, et enfin les extraits mou et sec de cette écorce. Elles vont être ici l'objet d'un examen approfondi.

Quinine brute.— Cette substance molle comme de la cire est un composé de quinine et d'une proportion de matières étrangères (probablement résinoïdes), qui varie de un quart à un huitième.

Elle est insoluble, insipide, à moins qu'elle n'ait été infiniment divisée ou chauffée. M. le professeur Trousseau l'a proposée comme un moyen commode de faire prendre la quinine aux enfants.

On a craint qu'en raison de son insolubilité, cette substance ne fût irrégulièrement absorbée, attendu que l'estomac à jeun ne contient habituellement qu'une très petite quantité de liquide à réaction alcaline, dans laquelle, par conséquent, cette quinine n'aurait pas de tendance à se dissoudre.

Malgré ces appréhensions, la quinine brute n'en est pas moins absorbée au même degré que le sulfate de quinine neutre à l'état solide ; il faut nécessairement qu'il arrive alors des sucs acides qui en opèrent la dissolution.

Or, à l'aide de l'iodure de potassium mêlé aux urines des

malades auxquels j'ai fait prendre la quinine brute sous forme de dilution, j'ai constaté que le précipité d'iodhydrate de quinine y était presque aussi constant, presque aussi prompt à paraître, et presque aussi abondant que celui que produisent des doses semblables de sulfate de quinine neutre, administrées sous forme solide. Comme il ne s'agissait point de déterminer la quantité absolue d'alcaloïde contenue dans les urines, et qu'il suffisait de la quantité relative, je n'ai point fait additionner les urines d'acide sulfurique étendu avant d'y verser l'iodure de potassium. Aussi remarquera-t-on dans tout ce chapitre que le précipité vient plus tard et est moins abondant que dans les expériences précédentes. Ainsi, chez des malades affectés de rhumatisme chronique et apyrétique, j'ai fait prendre, une fois tous les deux jours, 25 centigrammes de quinine brute bien pure, chaque dose étant divisée en deux pilules, que les malades prenaient en une seule fois. Les urines rendues au bout de cinq heures, montrèrent que l'absorption s'était faite. Sept fois elles furent sans précipité, et cinq fois elles offrirent un précipité le plus souvent peu abondant.

Enfin, quatre fois seulement les malades éprouvèrent des vertiges, une légère pesanteur de la tête et quelques bourdonnements d'oreilles. Ces phénomènes apparurent en moyenne au bout d'une heure de l'administration des pilules, n'eurent lieu que pendant que les malades étaient debout, et ne durèrent que peu d'instants.

On verra plus loin que les sels de quinine neutres, administrés sous forme de pilules, donnent, tant sous le rapport de l'absorption que sous celui de l'action sur les organes, des résultats à peu de chose près analogues à ceux-ci.

On peut donc conclure de là que la quinine brute est une préparation aussi active que les sels peu solubles de quinine. Sa puissance fébrifuge est donc égale à celle du sulfate de quinine neutre.

C'est la préparation qu'il faut préférer pour les enfants; on la fait couper en très petits fragments, et on la délaie dans de la bouillie au moment même de la faire prendre, sans lui laisser le temps de s'échauffer et d'avoir de la saveur. On peut la mélanger également avec du miel ou avec des confitures. La légère instabilité de sa composition n'a aucune importance dans ces cas.

Elle se donne aux mêmes doses que le sulfate neutre.

Quinine pure. — Un peu plus amère que la quinine brute, elle est presque aussi insoluble qu'elle.

Elle est absorbée avec la même force que le sulfate de quinine neutre et a la même puissance fébrifuge que lui. Il est probable qu'elle se comporte dans l'estomac comme la quinine brute.

La fixité de sa composition permettant de la doser exactement, elle peut servir chez les adultes comme fébrifuge, à toutes les doses, dans les cas où la susceptibilité du malade ne peut s'accommoder de l'amertume des sels solubles de quinine.

On l'administre, sous forme de poudre, dans du pain à chanter ou dans des capsules, et en ayant soin de faire prendre un verre de limonade citrique, tartrique ou sulfurique, après son ingestion.

Mais, ainsi qu'on le verra plus loin, le sulfate neutre de quinine se trouvant exactement dans les mêmes conditions, la quinine pure peut être mise de côté, puisqu'on a son équivalent; elle ne doit être employée que dans les cas très rares où les malades d'une susceptibilité extrême ne voudraient pas même supporter la très légère saveur du sulfate neutre de quinine.

Elle se donne aux mêmes doses que le sulfate de quinine neutre.

SELS DE QUININE.

Je vais examiner successivement les sels de quinine à acides minéraux, végétaux et animaux.

Ces sels sont les agents principaux de la médication hyposthénisante ou fébrifuge. Le médecin a besoin, relativement à ces sels, de connaître : 1° leur degré plus ou moins grand d'amertume, qui en rend l'administration plus ou moins facile ; 2° leur degré de solubilité qui fait que l'absorption s'en fait plus ou moins complétement ; 3° la proportion d'alcaloïde contenue dans chacun d'eux, de laquelle peut découler leur puissance plus ou moins grande ; 4° enfin l'influence de l'acide qui entre dans leur composition.

Bisulfate ou sulfate acide de quinine. — MM. Pelletier et Caventou, après la découverte de la quinine, préférèrent, à toute autre combinaison, celle de cet alcaloïde avec l'acide sulfurique, parce qu'elle constituait un sel stable, à proportions bien fixes, facile à préparer, et contenant une assez forte proportion d'alcaloïde. Ce sel, qui est le plus puissant de tous les sels de quinine, justifie une fois de plus la vérité de ce fait, que quand des gens habiles mettent la main sur une chose, cette chose est toujours ce qu'il y a de mieux.

Le bisulfate de quinine est très amer, il cristallise en longues aiguilles soyeuses, il est excessivement soluble; aussi ne le trouve-t-on pas tout prêt dans les officines, où il tomberait en déliquescence. Les pharmaciens le préparent extemporanément, en faisant dissoudre le sulfate neutre dans un véhicule aqueux, puis en y ajoutant, pour en faciliter la solution, quelques gouttes d'acide sulfurique ou d'eau de Rabel. Or, comme le sulfate neutre contient 85,5 pour 100 de quinine cristallisée, 5 d'acide sulfurique, et 9,5 d'eau, quand on a ajouté l'acide sulfurique, le nou-

veau sel contient alors 9 pour 100 d'acide, mais la quantité de quinine reste toujours la même, la quantité d'acide a seule augmenté.

Ce sel réunit au plus haut degré toutes les conditions d'action sur l'économie. Il arrive au contact des surfaces absorbantes à l'état de solution parfaite; par conséquent, n'ayant besoin de l'intervention d'aucun agent de la part de l'estomac, il est toujours absorbé avec une extrême facilité et une extrême rapidité, et comme il contient 85 pour 100 de quinine cristallisée, il agit très énergiquement sur le système nerveux. Enfin, ce sel ayant une composition toujours fixe, on peut, avec lui, compter sur des effets constamment identiques.

Il sera pris dans tout ce travail comme un type qui servira de base à l'estimation de la valeur des autres composés du quinquina.

L'acide sulfurique étant l'un des acides les plus puissants, quelques personnes ont supposé que la quantité qui s'en trouve dans le bisulfate de quinine pouvait, comme agent irritant, exercer une action nuisible sur l'estomac. Il est cependant difficile de comprendre l'effet irritant des 9 centigrammes d'acide combiné qui se trouvent dans 1 gramme de sulfate de quinine; aussi cette crainte me paraît puérile.

D'autres personnes ont été plus loin, et, mettant sur le compte de cet acide, les accidents prétendus toxiques qu'on avait observés pendant l'usage de ce sel chez les rhumatisants, ont proposé de substituer l'alcool à l'acide sulfurique.

Cette substitution qu'a introduite M. le professeur Piorry ne me paraît pas suffisamment justifiée. En effet, quand il ne faut, pour tenir de 4 à 6 grammes de sulfate de quinine en solution parfaite dans 100 grammes d'eau, que la quantité d'acide qu'on emploie pour aciduler un demi-verre de limonade, j'ai de la peine à croire que ce soit là une intervention bien dangereuse pour l'encéphale. Je ne sache pas

d'ailleurs que l'usage de la limonade minérale, que celui des purgations avec les sulfates de soude, de potasse ou de magnésie, sels qu'on prend par onces, aient jamais produit de graves accidents du côté du cerveau.

Il n'y a donc aucune raison de rejeter le bisulfate de quinine; et les chimistes, ainsi que les thérapeutistes, qui ont dès l'abord préféré cette combinaison à toute autre, me paraissent avoir agi très rationnellement.

Le bisulfate est le sel que le médecin doit préférer, car il y a rapidité, sûreté et égalité dans son action. C'est sur lui qu'il faut le plus compter, quand, l'employant comme fébrifuge, on ne veut donner que les plus petites doses possibles. C'est encore lui qui offre le plus de garantie pour la médication à haute dose, et il doit être préféré à toute autre préparation, toutes les fois que les malades peuvent en tolérer l'amertume.

Sulfate neutre de quinine.—Ce sel est celui qu'on trouve tout prêt dans les pharmacies. Il est moins amer que le précédent, soluble dans 265 parties d'eau froide, dans 30 parties d'eau chaude et dans 57 parties d'alcool absolu. Il se présente par conséquent dans des conditions d'absorption et d'action sur le système nerveux, moins favorables que le bisulfate. On verra plus loin que sa puissance médicamenteuse est à peu près la moitié de celle du bisulfate.

On l'administre tantôt en suspension dans un liquide non acide, et alors sa saveur est assez facile à masquer, et tantôt en poudre dans du pain à chanter. Dans les deux cas, il faut toujours avoir le soin de faire prendre, aussitôt son ingestion dans l'estomac, un verre de limonade citrique, tartrique, et mieux encore de limonade sulfurique.

Le sulfate neutre de quinine est donc, à cause de la facilité qu'il y a d'en atténuer l'amertume, une assez bonne préparation, dans les cas où il faut donner pendant quelque temps des quantités assez grandes de sulfate de quinine, comme dans les névralgies, les fièvres typhoïdes, les rhu-

matismes, etc., et où l'on craint que les malades ne veuillent pas tolérer l'amertume du bisulfate. On le donne à des doses doubles de celles du bisulfate, quand on n'en prescrit que de petites quantités, mais à haute dose il faut se borner à un tiers en sus.

Chlorhydrate de quinine. — Ce sel très amer est soluble à peu près au même degré que le bisulfate. Il contient 82 pour 100 de quinine cristallisée, par conséquent il doit, à doses égales, être un peu moins actif que celui-ci ; mais, en outre, comme il est très altérable, sa composition varie beaucoup, suivant son séjour plus ou moins prolongé dans les pharmacies; on ne peut point compter sur sa constance : aussi est-il, et avec raison, complétement inusité.

Les mêmes réflexions s'appliquent à l'azotate et au carbonate de quinine, qui sont très amers, très solubles, et contiennent, le premier 88, et le second 86 pour 100 de quinine cristallisée.

MM. Duval et Béraudi avaient cru trouver quelques différences dans le mode d'action de ces sels, et avoir remarqué un peu plus d'excitation et quelques douleurs à l'estomac pendant l'action des chlorhydrates et azotates. Mais ces messieurs n'ont pu faire qu'un très petit nombre d'essais. J'ai employé ces sels sur une assez grande échelle, et j'ai constaté qu'ils produisaient exactement les mêmes effets que le sulfate, seulement ces effets ont lieu dans la proportion de la quantité de quinine qu'ils renferment. Leur introduction dans la matière médicale n'est donc d'aucune utilité.

Je ne puis pas envelopper dans la même proscription générale, sans les avoir étudiés séparément, les sels qui vont suivre, attendu qu'ils ont été chacun plus ou moins vantés.

Le *phosphate de quinine* a été préconisé par M. Harless de Bonn, comme étant un sel plus doux que les sulfates, et par conséquent plus convenable que les précédents pour les organes digestifs ; n'ayant pas pu me procurer ce sel, je n'ai pas eu l'occasion de l'administrer : seulement je suis

fondé à penser qu'étant peu soluble, son action est, pour cette raison seule, plus faible. Il n'a aucun avantage sur le sulfate neutre; par conséquent il doit être rejeté.

Les *acides que forme l'arsenic combiné avec la quinine* ont été employés et vantés par le docteur Bartoloni, dans le traitement des fièvres intermittentes. Ce médecin s'était fondé sur l'identité d'action antipériodique de l'arsenic et du quinquina, et selon lui, il avait suffi de quelques centigrammes de ces composés pour arrêter complétement les fièvres.

Les résultats des recherches expérimentales que j'ai faites ne sont pas favorables à l'emploi de ces sels.

Ainsi l'*arséniate de quinine* est insoluble dans l'eau froide, circonstance qui diminue ses chances d'absorption, attendu qu'il ne peut être donné qu'en poudre ou qu'en suspension dans un liquide. Il contient 13 pour 100 d'acide et 84 pour 100 de quinine.

Ce sel a été porté par moi jusqu'à la dose de 10 à 12 centigrammes, sans produire aucun des effets physiologiques que produit le sulfate de quinine, et sans indiquer sa présence dans les urines. Quand la dose a été poussée plus loin, il en est résulté des coliques, de la diarrhée et des signes d'irritation du tube digestif, qu'on pouvait raisonnablement attribuer à l'acide arsénique, attendu que la quinine se trouve dans ce composé en trop petite quantité pour susciter quelque irritation de ces membranes.

L'*arsénite de quinine* semble, de prime abord, avoir plus de probabilités en sa faveur, puisque c'est l'acide arsénieux qu'on a employé dans le traitement des fièvres d'accès; il a la même composition chimique que l'arséniate.

Mais l'expérience n'a pas mieux répondu à l'attente du thérapeutiste. L'arsénite de quinine est insoluble dans l'eau froide; néanmoins, à l'aide d'une petite quantité d'alcool, on opère sa solution. J'ai pu, de cette manière, en élever la dose jusqu'à 10 et à 13 centigrammes par jour, sans obtenir le moindre des effets physiologiques de la quinine,

tout en constatant les effets irritants de l'acide arsénieux, qui m'ont empêché d'aller plus loin. Il a pénétré très peu de ce sel dans les urines ; aussi on peut le regarder comme sans valeur.

L'arsenic domine trop dans ces deux sels, et l'alcaloïde n'y entre pas en quantité suffisante pour avoir une action fébrifuge; ils doivent être rejetés de la matière médicale.

L'*antimoniate de quinine* a été préconisé par le docteur la Camera de Naples (1). Cette préparation insoluble, puisque tous les sels d'antimoine décomposent les sels de quinine, et forment, en s'emparant de la quinine, un précipité insoluble, a tous les inconvénients de l'insolubilité. Il est vrai qu'elle a peu de saveur, mais elle provoque facilement la diarrhée. L'antimoniate de quinine est de plus de moitié moins puissant que le sulfate. L'auteur assure s'en être servi avec succès dans douze fièvres intermittentes graves, à la dose de 60 à 75 centigrammes, entre deux accès. Comme il n'offre aucun avantage particulier, il doit être rejeté comme un médicament inutile.

Après les sels formés par les acides minéraux viennent ceux qui sont formés par les acides végétaux.

Le tartrate de quinine. — Dès les premiers temps de l'emploi du quinquina, on avait trouvé de l'avantage à associer à l'écorce du Pérou le tartre du vin, le tartre stibié et la crème de tartre, et l'on avait reconnu que de cette manière on augmentait la puissance de ce médicament. Une certaine portion des alcaloïdes du quinquina était mise à nu par l'effet de la combinaison de l'antimoine ou de la potasse de ces sels avec l'acide quinique, et, de son côté, l'acide tartrique, en s'unissant aux alcaloïdes, les rendait plus solubles; c'était un moyen de dégager une partie des principes actifs du quinquina, et il n'y a rien d'étonnant que ces mélanges aient augmenté la puissance du quinquina donné en nature, comme on le faisait alors.

(1) *Gazette médicale*, mai 1854.

Il est bien probable que ce fait d'expérience a conduit à l'idée d'employer le tartrate de quinine, mais ce sel, qui contient à la vérité 94 pour 100 de quinine cristallisée, est presque insoluble, de sorte qu'on ne peut guère l'administrer qu'en suspension dans un liquide, ou sous forme solide; par conséquent, il s'absorbe difficilement, et jouit pour cette raison de peu d'activité : aussi n'offre-t-il aucun avantage qui en motive l'emploi et est-il complétement inusité.

Il n'en est pas de même d'une sorte de sulfo-tartrate de quinine, qu'on compose en mêlant ensemble parties égales d'acide tartrique et de sulfate neutre de quinine en poudre. On a prétendu que ce mélange, qui doit rendre plus acide le sulfate neutre et en augmenter la solubilité, était la préparation de la quinine la plus puissante de toutes. M. Bartella (1), médecin dans les Maremmes en Toscane, est celui qui a préconisé ce mélange avec le plus d'ardeur, et qui l'a regardé comme préférable au sulfate de quinine dans le traitement des fièvres intermittentes.

Il est évident que le nouveau composé est plus soluble, et par conséquent plus facile à être absorbé que le sulfate neutre de quinine. Mais présente-t-il ces avantages sur le bisulfate de quinine? c'était la question qu'il fallait résoudre avant de proposer l'introduction d'une nouvelle préparation dans la matière médicale déjà si encombrée. C'est ce qui n'a pas été fait. Il a donc fallu que j'étudiasse ce composé sous le rapport de sa solubilité et de ses effets tant physiologiques que thérapeutiques. Or, j'ai constaté avec M. Quévenne que le bisulfate de quinine était infiniment plus soluble que le sulfo-tartrate; que, par exemple, deux gouttes d'acide sulfurique, mises dans une liqueur où se trouvait en suspension du sulfate neutre de quinine, rendaient cette liqueur parfaitement claire, tandis que 50 centigrammes d'acide tartrique préalablement dissous ne l'éclaircissaient pas à beaucoup près autant; que si l'on

(1) *Bulletin de thérapeutique*, année 1853, p. 49, 151 et 529.

mettait quelques gouttes d'acide sulfurique dans une solution fort trouble de sulfate neutre de quinine saturée d'acide tartrique, la liqueur s'éclaircissait encore, et devenait parfaitement diaphane. Le nouveau mélange est donc très inférieur au bisulfate de quinine sous le rapport de la solubilité.

A-t-il plus d'action que lui sur le système nerveux? Voici la réponse.

J'ai administré alternativement le bisulfate de quinine et le nouveau sulfo-tartrate chez quatre malades affectés, soit de rhumatisme chronique apyrétique, soit de tuméfaction de la rate, suite de fièvre. Le bisulfate était administré en trois fois et en trois heures, dissous dans une petite quantité d'eau. Le tartro-sulfate était administré de la même manière en poudre, suivant la prescription de M. Bartella. Les doses se correspondaient, c'est-à-dire que je faisais prendre, soit 60, soit 80 centigrammes de bisulfate contre 120 et 160 centigrammes de sulfo-tartrate. Les quatre malades ont pris chacun deux doses de chacun des deux mélanges, en laissant un jour d'intervalle entre chaque prise. Sur les huit fois que ces quatre malades ont pris le bisulfate de quinine, huit fois il s'est manifesté de la céphalalgie, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, etc., et à chacune des quatre fois, où la dose avait été de 80 centigrammes, les effets physiologiques étaient forts, se produisaient à la seconde cuillerée, et duraient douze heures.

Au contraire, sur les huit fois que les malades ont pris le sulfo-tartrate, une seule fois seulement il y eut des effets physiologiques peu intenses qui se produisirent cinq heures après l'administration; ils furent de peu de durée; il n'y avait rien eu dans les sept autres fois.

Ainsi donc, sous le rapport de l'action physiologique, le sulfo-tartrate n'est pas comparable au bisulfate.

Les données précédentes prouvent assez qu'il est moins bien absorbé que lui; cependant j'ai voulu constater la chose plus directement. Le tartro-sulfate de quinine, admi-

nistré en poudre et en une seule fois, n'a donné des apparences de précipité dans les urines rendues au bout de trois heures, et par l'addition de l'iodure de potassium, que chez la moitié des malades, et dans les urines rendues au bout de sept heures, que chez les trois quarts; tandis qu'avec la même dose de bisulfate en solution, le précipité n'a jamais manqué. Enfin, avec 60 centigrammes de sulfo-tartrate, le précipité a été très notablement moins abondant qu'avec 30 centigrammes de bisulfate. D'où je conclus que, sous le rapport de l'absorption, le tartro-sulfate est égal au sulfate neutre, et qu'il est inférieur de moitié au bisulfate, c'est-à-dire comme 1 est à 2.

Reste à comparer la puissance fébrifuge. Malheureusement les recherches de M. Bartella (1), quoique nombreuses, puisque deux cent huit cas de fièvres intermittentes ont été traités par le nouveau mélange, donnent un résultat qu'il n'est pas possible de comparer à ceux que donne le bisulfate de quinine convenablement administré.

Ce médecin, qui pratique dans un lieu où les fièvres sont endémiques, a le plus souvent administré son fébrifuge peu d'heures avant l'arrivée de l'accès, et en une seule fois, ce qui est la plus mauvaise de toutes les méthodes, puis il l'a donné le plus souvent sous forme pulvérulente, condition la moins favorable à l'absorption.

Quoi qu'il en soit, il employait pour les fièvres intermittentes simples une quantité qui a varié de 60 à 240 centigrammes d'un mélange à parties égales d'acide tartrique et de sulfate neutre de quinine, la dose la plus ordinaire étant de 120 centigrammes pour le premier accès, et de 60 centigrammes pour le second.

Or, sur dix cas de fièvre intermittente quotidienne, la fièvre fut arrêtée, au premier accès, deux fois; elle ne fut pas coupée, au premier accès, neuf fois.

Sur soixante-douze cas de fièvre tierce, elle ne fut arrêtée,

(1) *Bulletin général de thérapeutique*, 1853, t. XLV, p. 49, 151 et 529.

au premier accès, que trente fois; elle continua quarante fois.

Sur quatre-vingt-neuf cas de fièvre double-tierce, elle fut arrêtée, au premier accès, trente-sept fois, et cinquante-deux fois elle ne le fut pas.

Sur dix-huit cas de fièvre quarte, elle fut arrêtée, au premier accès, quatre fois, et quatorze fois elle ne le fut pas.

Sur douze cas de fièvre pernicieuse, deux fois seulement la fièvre fut arrêtée au premier accès, et dix autres fois elle ne le fut pas.

Ainsi, avec des quantités de 60 centigrammes en moyenne de sulfate de quinine combiné avec pareille dose d'acide, on n'a pu seulement arrêter, au premier accès, que le tiers des fièvres.

On peut juger, d'après cela, que tout en faisant la part du mode vicieux d'administration du fébrifuge, l'effet thérapeutique est à peu près celui que donne le sulfate de quinine neutre; et en effet, M. Bartella rapporte douze cas dans lesquels il a admistré ce sulfate, et qui, tout calcul fait, donnent un résultat à peu près identique à celui du sulfo-tartrate.

Comme on est dans l'usage de prescrire les sels de quinine le plus souvent en pilules, et quelquefois en poudre, et comme l'administration s'en fait sans aucune règle déterminée et toujours d'une manière plus ou moins arbitraire, il en résulte que l'on manque d'un point de repère exact d'après lequel on puisse déterminer d'une manière précise la valeur de la préparation de quinine proposée par M. Bartella; néanmoins, il est évident qu'elle n'est pas notablement supérieure à celle du sulfate de quinine neutre. Or, l'expérience ayant constaté, ainsi qu'on l'a vu, que celui-ci possède une puissance de moitié moindre que celle du bisulfate, on en peut conclure avec sûreté que le tartro-sulfate de quinine est fort inférieur au bisulfate. A Paris, une dose de 30 centigrammes de bisulfate de quinine, convenablement administrée, arrête généralement la fièvre au premier accès, et c'est seulement par exception qu'on voit arriver un second accès.

Pour me résumer, le sulfo-tartrate de quinine n'est pas aussi soluble que le bisulfate, il provoque des effets physiologiques infiniment moindres et des effets thérapeutiques plus faibles de moitié.

M. le professeur Bouchardat, dans son *Annuaire de* 1852, avait aperçu cette infériorité d'action ; car il fait observer que les médecins en général ne se doutent pas de l'activité que donnent au sulfate de quinine les quelques gouttes d'acide sulfurique que le pharmacien est obligé d'ajouter aux potions dans lesquelles on le fait entrer, et pour éviter ce surcroît inattendu d'action, il propose d'opérer la solution du sel à l'aide de l'acide tartrique.

L'introduction du tartro-sulfate de quinine dans la matière médicale me paraît complétement inutile pour les cas ordinaires. Ses seuls avantages sont : 1° de ne point exciter la répugnance des malades, puisqu'on le donne en poudre ; mais dans ce cas encore, on peut parer très bien à cet inconvénient avec le sulfate neutre de quinine, en ayant la précaution de faire ingérer un verre de limonade un instant après la prise du sel administré sous forme pulvérulente ; 2° d'être un moyen assez commode pour le médecin de la campagne qui, chargé de porter les médicaments, ne se soucie pas d'avoir avec lui de l'acide sulfurique ou de l'eau de Rabel pour faire du bisulfate, et trouve plus facile pour lui d'emporter de l'acide tartrique en poudre, et d'avoir ainsi un moyen de rendre le sulfate neutre un peu plus soluble. La combinaison se fait en mêlant parties égales de sulfate neutre de quinine et d'acide tartrique, et en faisant délayer dans de l'eau. Elle se donne à dose double de celle du sulfate de quinine neutre.

L'*acétate de quinine* est un sel qui cristallise avec la plus grande facilité. Sec, il contient 85 pour 100 de quinine. Il est très soluble et très amer. Il n'offre aucun avantage sur le bisulfate, attendu que l'acide acétique est excitant au même degré que l'acide sulfurique. Il n'a aucune action particulière ; aussi n'est-il pas employé.

Le *citrate de quinine* a été regardé comme étant doué de la vertu antiscorbutique, à raison de sa composition, dans laquelle se trouvait un prétendu tonique uni à l'acide du citron. Il contient 90 pour 100 de quinine, a peu d'amertume, mais comme il est insoluble, il est mal absorbé, et ne jouit que d'une action très faible sur le système nerveux. Il ne recèle aucune propriété particulière; aussi est-il avec raison complétement inusité.

Tannate de quinine.— M. Barreswill, dans la supposition que le composé résultant de l'union des principes amers du quinquina avec la quinine était moins excitant que les sulfates de quinine (fait que j'ai moi-même constaté, et dont j'ai donné la raison plus haut), eut l'idée de combiner l'alcaloïde du quinquina avec l'acide tannique, et de former une sorte de quinquina artificiel dans lequel on aurait l'avantage du petit volume et du peu de saveur amère.

Le tannate de quinine est un sel amorphe, doué d'une très faible amertume, très peu soluble, et ne renfermant que 42 pour 100 de son poids de quinine. Il a, par conséquent, toutes les chances possibles d'être mal absorbé et d'agir faiblement.

MM. Hullin, Lefèbre et Lambron disent l'avoir employé contre les fièvres intermittentes avec un succès égal à celui du sulfate de quinine. M. Bouvier a fait à l'Académie de médecine un rapport favorable sur cette substance, de telle sorte qu'il semble qu'on ait dans ce sel une arme nouvelle et plus puissante que les autres.

J'ai expérimenté la valeur de ce composé sous le rapport de son absorption et sous celui de son action physiologique, les seules bases sur lesquelles on puisse établir une évaluation positive.

Or, il faut dépasser la dose de 2 grammes de tannate de quinine en solution dans une petite quantité de véhicule, prise en une seule fois, pour avoir au bout de cinq heures, avec l'iodure de potassium, un précipité appréciable; tandis qu'avec 25 centigrammes de bisulfate de quinine

pris de la même manière, on a quatorze fois sur seize un précipité au bout de deux à trois heures.

Par conséquent, l'absorption de tannate est à celle du bisulfate comme 1 est à 8.

La production des phénomènes physiologiques est également très peu prononcée. On a vu que l'injection dans la veine jugulaire du précipité formé par l'union du vin aromatique avec le sulfate de quinine, lequel constitue une sorte de tannate de quinine, avait paru presque inerte, et n'avait produit sur l'animal aucun effet appréciable. Le même résultat s'observe sur les malades. La prise de 4 grammes de tannate de quinine en solution dans un véhicule aqueux provoque des vertiges, de la pesanteur de tête, de la céphalalgie et des bourdonnements d'oreilles, à un degré égal à ceux que provoquent 60 centigrammes de sulfate acide, et encore ces troubles, qui sont lents à se produire, durent au plus quelques heures. Ainsi le tannate de quinine est lentement et faiblement absorbé, et il ne produit les troubles cérébraux, indices de l'action de la quinine, qu'à un faible degré.

Il reste à étudier directement la propriété fébrifuge. Les observateurs qui ont usé de ce composé disent qu'ils ont coupé des fièvres avec un poids de cette substance égal et quelquefois inférieur à celui auquel on donne le sulfate de quinine.

Cette assertion ne prouve absolument rien sur la valeur relative du tannate de quinine. En effet, pour déterminer cette valeur il faudrait avoir comparé dans les deux sels les quantités minimum, capables de couper la fièvre, chose qui n'avait pas été faite avant moi ; on s'est borné à donner les doses habituelles, lesquelles sont plus élevées qu'il n'est nécessaire. Ainsi, dans le rapport fait à l'Académie de médecine on dit : « Généralement, pour couper une fièvre » tierce ou quarte, il a fallu 3 grammes de tannate de qui- » nine ; pour une fière quotidienne, il en a fallu 2 grammes, » donnés par doses de 25 centigrammes à 1 gramme. Gé-

» néralement la fièvre n'a cessé qu'après un nombre d'accès » qui a varié de deux à six, et qui a été en moyenne de » trois. Il a paru avantageux, après la cessation de la fièvre, » de continuer l'usage du tannate à doses décroissantes. »

On doit couper, dans les cas ordinaires, un accès de fièvre intermittente avec une à deux doses, de 30 à 40 centigrammes de sulfate de quinine chacune, au maximum ; c'est à ces quantités qu'on aurait dû rapporter celles du tannate de quinine pour prouver l'égalité d'action : or, ce qui démontre que ces petites quantités n'auraient pas suffi, c'est qu'il a fallu quelquefois donner 1 gramme de tannate. J'estime donc que la puissance du tannate de quinine est à celle du sulfate au plus comme 1 est à 6 ou 8; que l'action lente de ce sel prouve qu'il se décompose lentement dans l'estomac; que c'est un fébrifuge très faible; qu'il ne peut pas être employé dans la médication à hautes doses; qu'enfin il convient seulement dans les névroses et dans tous les cas dans lesquels le quinquina en substance doit être employé. Alors on le donne à des doses triples de celles du bisulfate.

Le *valérianate de quinine*, composé par le prince Lucien Bonaparte, est un sel soluble et amer. La théorie comprend l'utilité de la combinaison de l'acide valérianique à la quinine, dans l'intention de combiner avec cette dernière les propriétés antispasmodiques de la valériane, dont on suppose que l'acide valérianique contient le principe; il reste à la pratique à réaliser cette louable pensée.

Castiglioni (1) rapporte avoir employé avec succès ce sel dans dix-huit cas de fièvre intermittente, à des doses qui ont varié de 30 centigrammes à 1 gramme 75 centigrammes par jour, ce qui prouve fort peu en faveur de la suprématie de ce sel sur les autres. M. Devay (2), qui se montre grand partisan de ce sel, a fait des expériences plus concluantes : il cite un certain nombre de cas de fièvres intermittentes

(1) *Gazette médicale*, 1844, p. 323.
(2) *Gazette médicale*, 1844, p. 665.

guéries avec des doses de 20 à 30 centigrammes de ce sel par jour. Ce que j'ai dit à propos du tannate sur le moyen de déterminer la valeur fébrifuge relative d'un sel de quinine, s'applique aux expériences faites avec le valérianate, et fait qu'à mes yeux elles ne prouvent rien.

J'avoue que je ne comprends pas trop la raison qui peut théoriquement faire préférer ce sel à d'autres, dans le traitement des fièvres intermittentes, contre lesquelles l'acide valérianique n'a rien à faire. Comme cet acide est faible, il doit très peu neutraliser la quinine ; ses effets doivent être les mêmes que ceux du sulfate.

L'acide valérianique n'étant pas un composé très stable, il en résulte que le sel qu'il forme avec la quinine n'est pas toujours comparable à lui-même ; que, par conséquent, c'est un médicament sur la valeur duquel on ne peut pas compter.

Ces diverses raisons m'ont empêché d'étudier expérimentalement cette préparation du quinquina, qu'on ne peut rationnellement employer que dans les affections nerveuses. On le donne à des doses supérieures d'un tiers à celles auxquelles on donne le bisulfate.

ACIDES ANIMAUX.

Dans la supposition que les acides organiques qui se brûlent complétement dans l'économie seraient plus convenables que les acides minéraux qui ne se brûlent pas, et plus doux qu'eux pour les voies digestives, on a proposé les sels formés par les acides provenant des composés animaux.

Lactate de quinine. — Ce sel, composé par M. Conté et par le prince Lucien Bonaparte, possède une saveur un peu moins amère que les sulfates ; il jouit d'une très grande solubilité.

Il n'a jamais été fort employé, parce que son action est la même que celle des sulfates, et que la différence d'amer-

tume n'est pas assez grande pour déterminer une préférence en sa faveur; cependant il peut être utile dans les cas où la susceptibilité de l'estomac répugnerait aux sulfates. Il se prescrit aux mêmes doses que le bisulfate de quinine.

L'*hydrocyanate ferruré*, ou *ferrocyanate de quinine*, a été préconisé en Italie par Bruth de Crémone, par Cerisoli, par Zaccorelli et par Coriolli, qui l'ont essayé, dit-on, avec avantage pour combattre les fièvres intermittentes. Il était en effet naturel de supposer que l'action stupéfiante de l'acide cyanhydrique, unie à celle de la quinine, augmenterait de beaucoup la puissance de l'alcali du quinquina. Mais les résultats de l'étude expérimentale que j'en ai faite sont loin de répondre à cette attente.

Le ferrocyanate est un sel insipide, insoluble dans l'eau et dont la solution ne peut être opérée que par l'intervention d'un acide; alors la liqueur prend une légère teinte bleue, qui, à la vérité, disparaît rapidement, sans laisser dégager d'acide cyanhydrique : il se forme alors une décomposition dont la nature n'est pas déterminée. On ne peut donc faire prendre cette substance que sous forme de poudre, ou en suspension dans un liquide. Il contient 87 pour 100 de quinine cristallisée.

J'ai pu porter ce composé à une dose de 15 décigrammes à 2 grammes par jour, sans produire d'effets physiologiques autres que de très légers vertiges et un peu de céphalalgie; de plus, je n'ai pu le retrouver dans les urines. On peut conclure de là que ce sel est incomplétement absorbé, qu'il n'exerce qu'une action très faible sur l'économie animale, et qu'enfin son introduction dans la thérapeutique n'offre aucun avantage.

Si on le dissout dans l'alcool, on en fait une préparation excitante qui agit en sens contraire du but qu'on veut atteindre, puisque ce sel est présenté comme bon dans les cas où l'éthérisme du système nerveux ne permet pas d'employer le bisulfate. Ce sel doit être complétement rejeté.

Cinchonine pure. — Cet alcaloïde se trouve en grande quantité dans plusieurs espèces d'écorces de quinquina. Il existe même presque seul dans le quinquina gris dont la médecine s'est si longtemps servie.

Lors de la découverte des alcaloïdes du quinine, MM. Pelletier et Caventou commencèrent par analyser les écorces du quinquina gris dont les propriétés fébrifuges étaient constatées depuis près de deux siècles, et dont on avait pendant toute cette période fait avec succès un usage presque exclusif. Ils y reconnurent l'existence d'un alcaloïde, auquel ils donnèrent le nom de *cinchonine*, et ce produit fut expérimenté par MM. Chomel, Double et Magendie, qui trouvèrent qu'il coupait les fièvres à la manière du quinquina, et prouvèrent d'une manière non douteuse qu'il jouissait de la propriété fébrifuge. Plusieurs praticiens répétèrent ces essais, et leurs recherches vinrent confirmer les résultats obtenus par les premiers expérimentateurs. La cinchonine allait prendre rang dans la matière médicale et allait devenir un fébrifuge fort usité.

Mais à cette époque, le commerce versait beaucoup de quinquina calisaya (quinquina jaune), dont la puissance fébrifuge était également fort grande; il existait, en outre, une espèce particulière de quinquina, le jaune royal, qui était depuis longtemps dans les pharmacies l'espèce la plus estimée de toutes. Soumis à l'analyse, ceux-ci donnèrent un second alcaloïde en plus grande abondance que n'avait été le premier; ce second alcaloïde était la quinine. Expérimentée par les mêmes médecins, elle fut trouvée douée d'une puissance fébrifuge supérieure à celle de la cinchonine. Comme les quinquinas calisaya était alors fort abondants, les fabricants se livrèrent de préférence à l'extraction de la quinine, et la cinchonine fut mise de côté.

Tant que les quinquinas anciens ont été communs, la chose est restée sans inconvénient, mais peu à peu ces espèces sont devenues rares; soumis au monopole de la compagnie Bolivienne, les quinquinas de la Bolivie et du Pérou

arrivèrent à des prix excessifs, et la quinine est montée à un degré de cherté fort élevé.

Dans cette occurrence, les commerçants ont eu recours aux quinquinas des républiques de l'Équateur et de la Nouvelle-Grenade, lesquels contiennent beaucoup de cinchonine.

Il y a donc maintenant un grand intérêt à tirer parti de la cinchonine, dont le prix, de beaucoup inférieur à celui de la quinine, se trouve mis à la portée de tout le monde. M. A. Delondre livre cet alcaloïde au commerce à un prix inférieur de moitié à celui de la quinine, et il est probable qu'on pourrait encore le baisser.

J'ai constaté que la cinchonine était absorbée aussi régulièrement que la quinine, que, comme elle, on la retrouvait dans les urines par l'addition de l'iodure ioduré de potassium, où elle formait un précipité d'iodhydrate de cinchonine complétement analogue, pour l'aspect, à l'iodhydrate de quinine. On a vu que la cinchonine et les sels qu'elle constitue agissaient sur les centres nerveux de la même manière que la quinine, et la seule différence existant entre les deux alcaloïdes consiste dans le degré de puissance, la cinchonine étant d'un tiers plus faible que la quinine.

La propriété fébrifuge de la cinchonine avait été constatée plus de deux siècles avant que la chimie n'eût fait l'analyse du quinquina. C'est par l'usage de quinquinas à base de cinchonine que la vertu fébrifuge de l'écorce du Pérou s'est propagée. Bien que fort négligée, la cinchonine n'a jamais été délaissée; la thèse de M. Pottier en est une preuve (1). M. Bally, ancien médecin de l'Hôtel-Dieu de Paris, qui, sur vingt-sept fièvres intermittentes, en avait guéri vingt-cinq en quatre jours; M. Rieuwenheim, d'Amsterdam; M. Marianni, médecin à Mortara (Milanais); M. Hudellet, médecin

(1) *Dissertation sur l'emploi des sels de quinine et de cinchonine*, thèse n° 154, 1821.

à Bourg-en-Bresse, qui a donné une statistique de cinq cent sept cas de fièvres intermittentes, soit simples, soit pernicieuses, dans laquelle il n'y a que neuf insuccès; M. Wahu, médecin militaire à l'hôpital de Cherchell, où l'on traite beaucoup de fièvres; M. Beauregard, médecin du département de l'Eure, ont constaté la valeur fébrifuge de la cinchonine, et emploient habituellement cet alcaloïde chez leurs malades.

On trouve, dans l'*Américan Journal of medic.*, janv. 1854, un travail de M. Pepper, médecin de l'hôpital de Pensylvanie, où on lit que sur quinze fièvres intermittentes graves anciennes et avec hypertrophie de la rate, comme on les trouve dans les pays chauds, onze ont été arrêtées par une seule dose de sulfate de cinchonine, deux l'ont été par deux doses ordinaires, et les deux dernières par deux doses plus fortes.

Depuis deux ans, j'ai complétement substitué l'usage de la cinchonine à celui de la quinine. J'ai attaqué des fièvres intermittentes de tous les types avec un succès aussi décisif que si j'eusse employé la quinine. La fièvre a été habituellement coupée au premier accès, rarement elle a été jusqu'au second accès, mais dans aucun cas il n'en est survenu un troisième. La tuméfaction de la rate et la cachexie fébrile ont cédé de la même manière qu'avec la quinine, et il n'y a pas eu plus de récidives.

Contre le rhumatisme articulaire aigu, la cinchonine développe la même puissance que la quinine. On observe avec elle les ralentissements du pouls dont j'ai donné les chiffres à l'article des effets sur la circulation, la cessation des raptus rhumatismaux, l'apparition du sommeil et la diminution des douleurs. Ainsi, sur dix cas, la douleur avait diminué une fois au deuxième jour du traitement, trois fois au troisième jour, une fois au quatrième, trois fois au sixième, deux fois du huitième au onzième jour, et une fois seulement au vingtième jour. La disparition complète des douleurs a eu lieu deux fois au troisième

jour du traitement, une fois au quatrième jour, une fois au huitième, une fois au neuvième, une fois au treizième, une fois au vingtième jour. Dans les trois autres cas, l'époque de disparition complète n'a pas été notée. Ce sont là des effets semblables à ceux que produit la quinine.

Le sulfate de cinchonine avait été donné à des doses de 2 à 3 grammes par jour.

J'ai réussi une fois à emporter avec ce sel une névralgie faciale fort intense. Une autre fois, j'ai pu modérer la fièvre nocturne d'un phthisique.

En somme, le sulfate de cinchonine peut rendre tous les services que rend le sulfate de quinine.

Les doses que j'ai employées ont été d'un tiers plus élevées que celles du sulfate de quinine. M. Hudellet (1) ne donne que 30 à 40 centigrammes, ce qui est trop peu, et ce qui explique pourquoi un certain nombre de fiévreux n'ont eu leur fièvre coupée qu'au quatrième accès. M. Pepper donnait de 50 à 80 centigrammes. Ces praticiens ont toujours eu soin de donner le sulfate de cinchonine dissous dans un véhicule acidulé.

Comme la cinchonine n'a encore été que peu employée, on ne l'a pas jusqu'à présent soumise à de nombreuses combinaisons; on s'est borné à l'unir à l'acide sulfurique, et c'est à l'état de sulfate qu'il est d'usage et qu'il convient d'administrer cet alcaloïde.

SELS DE CINCHONINE.

Il existe deux sulfates de cinchonine correspondant aux deux sels de quinine; ils donnent les mêmes réactions chimiques que les sulfates de quinine, excepté qu'ils précipitent par l'addition de l'acide tartrique uni aux bicarbonates alcalins.

(1) *Revue médicale française et étrangère*, 31 octobre 1854.

Le sulfate neutre, plus soluble que celui de quinine, se dissout à froid dans 54 parties d'eau, il est soluble dans l'alcool, est un peu moins amer que le sulfate de quinine. On peut l'employer soit en suspension dans un liquide, soit en poudre, soit en pilules. Il contient 84,5 pour 100 de cinchonine.

Le bisulfate de cinchonine est complétement liquide; on ne le trouve pas tout prêt dans les pharmacopées; on le prépare extemporanément comme le bisulfate de quinine, en ajoutant quelques gouttes d'acide sulfurique ou d'eau de Rabel dans la solution aqueuse du sulfate de cinchonine neutre.

Ce sel est plus absorbable et plus actif que le précédent, c'est celui qu'il faut employer de préférence. On le donne à des doses supérieures d'un tiers à celle du bisulfate de quinine.

Quinidine. — Les chimistes allemands ont depuis quelques années préoccupé l'esprit des médecins, à l'occasion d'un nouvel alcaloïde qu'ils prétendaient se trouver en assez grande proportion dans les quinquinas tirés de la Nouvelle-Grenade et exploités par les chimistes français.

M. Pasteur a reconnu qu'en effet, outre les anciens alcaloïdes, on en trouvait dans les quinquinas deux nouveaux, dont l'un est la quinidine, et l'autre la cinchonidine. Le second de ces alcaloïdes étant extrêmement rare, l'attention n'a dû se porter que sur le premier.

MM. O'Henry et Schaufèle ont commencé par constater que la composition chimique de ce nouvel alcaloïde, la quinidine, était à très peu de chose près la même que celle de la quinine; MM. Winckler et Leers ont tiré les mêmes conclusions de leurs analyses. Ainsi, comme composition, la quinidine est à peu près de la quinine.

Il restait à déterminer si l'on trouverait la même corrélation dans les effets de ces deux substances sur l'économie animale.

MM. A. Delondre et Schaufèle ont mis à ma disposition une assez forte provision de sulfate de quinidine bien pur, et j'en ai pu facilement étudier les effets.

On a vu dans la première partie de cet ouvrage que le sulfate de quinidine produisait sur le système nerveux, sur le cœur et sur le tube digestif, les mêmes effets physiologiques que le sulfate de quinine, et qu'il les produisait au même degré, de telle façon que sous le rapport de ces effets, le sulfate de quinidine a la même puissance que le sulfate de quinine.

L'occasion m'a manqué jusqu'à présent pour suivre les effets thérapeutiques de ce sulfate, de manière à pouvoir émettre une opinion *ab experto* sur la valeur de ce médicament. Néanmoins, d'après ce que j'ai vu, il y a lieu de croire qu'il a la même valeur que le sulfate de quinine; ainsi, il m'a paru se comporter de même que lui dans le traitement des fièvres typhoïdes. J'ai arrêté du premier coup, avec une dose de 40 centigrammes de ce sel, une fièvre intermittente quotidienne avec cachexie paludéenne et tuméfaction de la rate. Enfin, j'ai à deux reprises arrêté également au premier accès, avec la même dose, des accès de fièvre qui, chez une phthisique, débutaient chaque soir par un frisson violent. Elle se donne aux mêmes doses que la quinine.

Le sulfate acide de quinidine, qui est très soluble, est donc un bon médicament que je crois égal à très peu près au sulfate de quinine, et devant se donner aux mêmes doses et de la même manière que lui. Je pense que comme on doit, dans l'intérêt général, et à titre de moyen économique, tirer parti des divers alcaloïdes du quinquina, il faut aussi se servir de celui-ci, qui est à bas prix, ce sera la meilleure manière de mettre les produits du quinquina à la portée de tout le monde.

Cinchonicine. — Je traite de cette substance dont on doit la découverte aux travaux de M. Pasteur, parce qu'elle a été, je ne sais pour quel motif, mise à l'essai par quelques

médecins, de préférence à la quinicine, qui, à mon sens, doit être plus puissante qu'elle.

En effet, la quinine l'emporte d'un tiers sur la cinchonine; la quinidine est très active, et personne n'a encore employé la cinchonidine, et comme la quinicine dérive de la quinidine, il est très probable qu'elle est plus puissante que la cinchonicine, qui dérive de la cinchonidine. La quinidine se trouve avec la quinine dans les écorces complètes et anciennes, tandis que la cinchonidine paraît se trouver, comme la cinchonine, dans les écorces des jeunes branches.

Quoi qu'il en soit, et peut-être pour des raisons chimiques, M. Pasteur a proposé la cinchonicine unie soit à l'acide sulfurique, soit à l'acide tartrique, comme fébrifuge.

M. le professeur Forget (1) a fait connaître les résultats de l'administration du sulfate de cinchonicine. Il a donné ce sel en solution à des doses qui ont varié de 50 centigrammes à 1 gramme, à prendre en deux fois, l'une le matin, l'autre le soir. Chez dix fiévreux, six atteints de fièvre quotidienne simple, et quatre de fièvre tierce également simple, six fois les accès ont été modifiés; mais ils n'ont été arrêtés franchement que trois fois. Dans les quatre autres cas, la fièvre a persisté sans aucun changement. Il y a eu deux récidives, et cinq fois la fièvre qui n'avait pas été arrêtée par le sulfate de cinchonicine, l'a été de suite par le sulfate de quinine.

Enfin, dans un cas où ce sel a été employé à la dose de 2 grammes par jour, contre un rhumatisme articulaire aigu, la maladie a été enlevée en six jours.

M. Rayer a fait usage du tartrate de cinchonicine, et je dois à l'obligeance de M. le docteur Leudet, actuellement professeur à Rouen, la communication des résultats de cette médication.

Le tartrate de cinchonicine peu soluble a été donné, soit

(1) *Gazette médicale de Strasbourg*, n° 11, 22 novembre 1853.

en poudre, soit en pilules, à des doses qui ont varié de 50 centigrammes à 1 gramme, soit en poudre, soit en pilules, prises en plusieurs fois, de seize à dix-huit heures avant l'accès. Chez sept malades, deux atteints de fièvre quotidienne et cinq de fièvre tierce, les effets ont été à peu près les mêmes qu'avec le sulfate. Les accès n'ont été coupés net qu'une fois; dans les six autres cas, la fièvre n'a été arrêtée qu'au troisième et au quatrième accès; une fois même la fièvre ne put être arrêtée. Il y a eu des récidives, et dans ces derniers cas, le sulfate de quinine a toujours fait prompte justice de la fièvre.

M. Rayer, comme M. Forget, a constaté que la cinchonicine était mal tolérée; l'un et l'autre ont observé soit des vomissements assez fréquents, soit de la diarrhée.

J'ai moi-même essayé le tartrate de cinchonicine chez un enfant; la fièvre qui était du type tierce n'a été nullement modifiée, quoique j'eusse constaté que la cinchonicine avait passé dans les urines en quantité assez considérable. Cette fièvre fut ensuite arrêtée au premier accès par le sulfate de quinine.

Ainsi donc, comme on tire les sels de cinchonicine du quinquina, il n'y aurait avantage à s'en servir que s'ils étaient plus puissants que les sels des autres alcaloïdes. Or, comme ils sont plus faibles, ils doivent être rejetés.

Quinoïdine. — Cette substance, qui constitue en quelque sorte le marc des eaux mères desquelles on extrait la quinine, est un composé assez complexe, qui contient de la quinine, de la cinchonine et des matières extractives en quantité variable. Elle ne peut que se suspendre dans un liquide et possède alors une saveur assez âcre; son amertume est quatre fois moindre que celle du sulfate de quinine.

Son action physiologique est exactement la même que celle de la quinine; seulement elle est plus irritante pour les voies digestives, qui en supportent difficilement des doses de plus de 1 gramme en vingt-quatre heures; elles y

causent alors de l'ardeur à la région épigastrique, de la douleur, de la soif, des nausées, des coliques et de la diarrhée. Elle passe dans les urines aussi facilement que les autres substances précédentes, et y donne avec l'iodure de potassium un précipité analogue au leur. Ainsi elle est aussi bien absorbée qu'elles.

Je ne l'ai point essayée en injection sur les animaux, mais je puis déduire des observations faites sur les malades, que sa puissance est de plus de moitié moindre que celle du sulfate de quinine.

Cette substance, dont Natorp, de Berlin, s'est servi comme de la quinine, n'offre aucun avantage thérapeutique; elle a des inconvénients qui lui sont particuliers; par conséquent, on ne peut pas l'employer dans la médication à haute dose, si ce n'est pour les lavements comme moyen économique. Si l'on voulait obtenir des effets excitants, on pourrait en user à des doses de 50 à 60 centigrammes.

Le docteur Frasser, médecin dans l'Ohio, où se trouvent beaucoup de pauvres gens atteints de la fièvre intermittente endémique de cette contrée, a cru devoir, par raison d'économie, recourir à cette substance, dont le prix est peu élevé. Il faisait mêler 32 grammes de quinoïdine à des substances toniques et à du quinquina; il réduisait cet ensemble en pilules, desquelles il donnait 15 centigrammes par jour. Il annonce avoir arrêté au premier accès quarante-deux fièvres intermittentes, parmi lesquelles il y avait vingt-six fièvres quartes et seize fièvres tierces. Il n'a eu que quatre récidives (1). L'exiguïté des doses me paraît rendre le fait très douteux.

Le docteur Ossieur a préconisé cette substance dans les fièvres intermittentes, comme moyen économique. Il la donnait à des doses de 60 centigrammes à 12 décigrammes par jour.

(1) *Bulletin de thérapeutique*, t. XXXV, p. 43, année 1848.

Iodure de quinine. — On a, dans ces derniers temps, beaucoup appelé l'attention sur les combinaisons de l'iode. Aussi l'on n'a pas manqué d'unir cette substance aux alcaloïdes du quinquina, et l'on a composé l'iodure et l'iodhydrate de quinine.

On trouve dans tous les formulaires l'indication de ces composés, qui semblent avoir été imaginés par le génie de la polypharmacie, en dépit de toutes les règles du bon sens.

En général, pour qu'un composé soit régulièrement fait, il faut que les composants aient des propriétés qui ne s'entredétruisent pas, il est bon que la combinaison qui en résulte soit soluble, et qu'elle soit facile à se dissocier sous l'influence des liquides contenus dans l'estomac. Or, l'iode et la quinine ont des propriétés médicales diamétralement opposées, et ces deux substances constituent la combinaison de la quinine la plus stable et la plus insoluble de toutes, l'iode ayant tant d'affinité pour la quinine, qu'il l'enlève à tous les corps.

C'est un médicament à rayer du cadre de la matière médicale, et si l'on voulait par hasard administrer l'iode et la quinine chez le même sujet, il faudrait les faire prendre séparément et à plusieurs heures d'intervalle l'un de l'autre.

Iodure de fer et de quinine. — Toujours sous l'influence de l'idée erronée que la quinine était la partie tonique du quinquina, quelques formulaires recommandent l'iodure double de fer et de quinine. On peut dire de ce composé la même chose que du précédent, et, comme lui, il ne peut s'administrer que sous forme solide. C'est donc encore un médicament à rejeter.

Si l'on veut administrer le fer à des fébricitants, il ne faut le donner que quand la fièvre est coupée, et séparément de la quinine.

Si l'on donnait en même temps l'iodure de fer et le sulfate de quinine, on aurait un sulfate de fer trop actif, et la

quinine mise à nu se combinerait avec l'iode, ce qui formerait un iodure de quinine insoluble.

Les sels de quinine et ceux de cinchonine se trouvent, dans les pharmacopées, unis à diverses substances médicamenteuses placées soit comme adjuvants, soit comme correctifs.

Quelques règles générales doivent gouverner ces associations, si l'on veut éviter les décompositions chimiques.

Ainsi, les sels de quinine et ceux de cinchonine sont décomposés par les bases puissantes, la soude, la potasse, la chaux, la magnésie, lesquelles s'emparent de l'acide, et les alcaloïdes du quinquina mis à nu sont précipités à l'état pulvérulent et peu soluble. L'ammoniaque seule fait exception, tous les sels ammoniacaux étant décomposés par les alcaloïdes du quinquina, lesquels s'unissent à leur acide. Les acides minéraux qui ont un certain degré de puissance augmentent au contraire la solubilité des sels formés par les alcaloïdes du quinquina, en les faisant passer à l'état de sels acides.

Lorsque le mélange médicamenteux est pulvérulent, les décompositions se font difficilement; cependant tout porte à croire qu'arrivés dans l'estomac où ces mélanges se délayent dans les liquides de cet organe, les décompositions peuvent s'opérer.

Lorsque ces mélanges sont liquides, les décompositions s'opèrent à l'instant même; il faut donc tenir compte de ces affinités, quand on unit à ces sels de quinquina, des alcalis, des acides, ou même des sels à réaction alcaline ou acide très marquée.

On trouve dans les pharmacopées le sulfate de quinine neutre, sous forme de poudre, uni dans la proportion d'une partie avec :

1/6 de scille, comme hydragogue;
1/3 d'opium, comme calmant;
1/2 de digitale, comme diurétique;

partie égale de poivre noir, poudre fébrifuge de Rouander;
12 fois son poids de fenouil et digitale, antiphthisique de Gunther;
1/3 de rhubarbe, fébrifuge de Naumann;
le double de cannelle, comme stomachique;
4 fois son poids d'acide phosphorique, comme stimulant;
3 fois son poids d'éthiops minéral, comme emménagogue;
1/2 de sulfate de fer, comme astringent;
le double de carbonate de soude, comme antiscrofuleux;
six fois son poids de carbonate de magnésie, comme antiscrofuleux;
1/3 d'émétique, fébrifuge de Gola. — L'auteur prétend qu'il a guéri avec ce mélange, des fièvres qui avaient résisté au sulfate de quinine (1).

Sous forme d'opiat, le sulfate de quinine a été combiné :

Avec l'extrait de gentiane } comme tonique;
Avec celui de ményanthe }
Avec l'extrait aqueux d'opium comme fébrifuge;
Avec le chocolat, stomachique de Kopp;
Avec le sucre de lait — —

Enfin, sous forme liquide il a été mêlé :

A l'éther chlorhydrique;
Aux eaux distillées de menthe, de cannelle, d'absinthe, comme stimulants;
Aux eaux distillées de laitue, de laurier-cerise, comme calmants.

Tisanes de quinquina, ou hydrolés de quinquina. — Ces formes d'administration pharmaceutique de l'écorce du Pérou sont maintenant presque inusitées. Cependant, comme il peut se présenter des occasions de les employer, je vais étudier sommairement leur valeur médicamenteuse.

La macération qui s'opère, en laissant déposer pendant douze ou vingt-quatre heures, dans de l'eau froide, une certaine quantité d'écorces concassées de quinquina, contient le kinate de quinine ou de cinchonine selon l'espèce d'écorce, le kinate de chaux, de la gomme, du rouge cincho-

(1) *Annal. univers. di medic.*, juillet et août 1815.

nique soluble, la matière colorante jaune, et quelques traces de la combinaison des alcaloïdes avec le rouge cinchonique. C'est la préparation aqueuse la plus faible ; elle n'est point fébrifuge; on l'administre comme tonique.

L'infusion qui se fait en jetant l'eau bouillante sur l'écorce du quinquina et en l'y laissant jusqu'au refroidissement, contient les mêmes principes que la macération, mais en plus grande quantité; elle ne dépose pas par le refroidissement, circonstance dont il faut tenir compte, et qui doit faire préférer l'infusion à la décoction pour les tisanes : l'infusion est un peu plus fébrifuge et un peu plus tonique que la macération.

La décoction qui se fait en tenant l'écorce du quinquina pendant une ou plusieurs heures dans de l'eau bouillante, contient le kinate de chaux, les kinates d'alcaloïdes, une partie de la combinaison des alcaloïdes avec le rouge cinchonique, la gomme, l'amidon, le rouge cinchonique soluble, et la matière colorante jaune; elle prend les deux tiers des alcaloïdes, aussi est-elle bien plus chargée que l'infusion ; mais elle a l'inconvénient de se troubler par le refroidissement et de fournir un dépôt assez considérable qui résulte de l'amidon peu soluble à froid, et d'une partie du tannin que la chaleur a modifiée et rendue insoluble, lesquels s'unissent à une partie des alcaloïdes qu'ils entraînent dans leur précipitation. Aussi la décoction ne peut-elle en cet état servir que pour des lotions ou pour des lavements.

Quand on veut l'employer en tisane, il faut la passer; mais comme elle s'est affaiblie, la simple infusion lui est préférable.

La décoction prise en agitant le dépôt contient assez d'alcaloïdes pour agir comme fébrifuge.

Si l'on ajoute un acide à la solution du quinquina dans l'eau, on augmente considérablement son activité, attendu que les acides décomposent les sels insolubles de quinquina et tendent à en former des composés solubles.

Si l'on ajoute au contraire des alcalis, les liqueurs paraissent plus chargées, parce que les alcalis dissolvent parfaitement le rouge cinchonique, et en séparent les alcaloïdes; mais ces alcaloïdes, séparés de leurs acides, sont précipités à l'état insoluble, et forment un dépôt qui devient inutile, si la liqueur est destinée à être bue, parce qu'on la filtre, mais qui serait utilisé si elle était destinée à servir à des gargarismes ou à des lavements, ou bien à être employée comme topique, en lotions, en fomentations et en applications permanentes, car alors on ne la filtrerait pas.

L'usage est de prescrire de 8 à 32 grammes d'écorces de quinquina gris concassées, par litre de liquide, attendu que ces préparations sont ordinairement administrées dans le but d'en obtenir un effet astringent et tonique.

Les pharmacopées contiennent les préparations suivantes, que je crois devoir faire connaître ici, parce qu'elles ont eu de la réputation.

INFUSION TONIQUE.

Quinquina.	ãã 4	grammes.
Genièvre		
Écorces d'oranges		
Quassia.	8	—
Écorces de Winter	2	—
Ipécacuanha	75	centigrammes.
Eau bouillante.	200	—
Et ajoutez ensuite extrait de genièvre.	6	—

Il y a dans cette préparation un luxe pharmaceutique poussé jusqu'aux dernières limites, et sans doute l'ipécacuanha y est adjoint afin que le médicament provoque encore plus facilement la nausée. On y trouve une quantité considérable de matières tannantes qui saisiraient la moindre quantité d'alcaloïde que l'infusion aurait pu mettre à nu. Le quinquina joue donc dans ce composé le rôle de simple astringent.

INFUSION DE QUINQUINA ET DE FEUILLES D'ORANGER.

Quinquina.	8 grammes.
Feuilles d'oranger.	4 —
Camomille.	une pincée.
Eau bouillante.	500 grammes.

ÉMULSION DE QUINQUINA.

Infusion de quinquina.	750 grammes.
Sirop d'orgeat.	64 —

INFUSION DE QUINQUINA ET DE CRÈME DE TARTRE.

Quinquina.	} āā 16 grammes.
Crème de tartre.	}
Feuilles de pissenlit.	une poignée.
Eau bouillante.	trois verres.

Cette préparation doit mettre à nu et rendre en partie solubles, sous la forme de tartrates, les alcaloïdes du quinquina; la potasse, de son côté, se combine avec l'acide quinique et dissout une partie des rouges cinchoniques.

Il résulte de là une boisson fébrifuge qu'on peut à la rigueur administrer comme succédané des prises de quinine ou de cinchonine.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE GARANCE CONTRE LES SCROFULES ET LE RACHITIS.

Quinquina.	} āā 8 grammes.
Garance.	}
Gentiane	4 —
Petite centaurée.	} āā une pincée.
Houblon.	}
Faire bouillir dans eau	500 grammes.

Puis ajoutez :

Teinture de mars tartarisée . .	4 —
Et sirop d'écorces d'orang. amères	90 —

Dans cette composition, on trouve, d'une part, le tannin

des substances auxiliaires, qui s'unit à la portion d'alcaloïdes mise à nu par la décoction, et qui la rend insoluble, puis, d'une autre part, on trouve un tartrate qui a pour effet de tendre à la redissoudre. Il eût mieux valu ajouter un oxyde de fer qui n'eût point agi en sens inverse des autres substances.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET D'IPÉCACUANHA.

Quinquina	4 grammes.
Ipécacuanha	75 centigrammes.
Décoction de têtes de pavot .	500 grammes.
Sirop de Karabé	ââ 12 —
Sirop tartrique.	

Composition indigeste et sans but apparent.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE LICHEN.

Quinquina	30 grammes.
Lichen	38 —
Eau	q. s. pour qu'après réduction il y ait un litre.
Sirop de têtes de pavots . .	64 grammes.

Boisson tonique qui sera peu agréable aux malades.

LA MÊME.

Quinquina	64 grammes.
Lichen d'Islande	8 —
Feuilles de lierre terrestre	ââ 2 pincées.
Fleurs de tussilage. . . .	
Eau.	q. s. pour qu'après réduction il y ait trois verres.
Sirop de Tolu.	30 grammes.

Usitée dans les phthisies avec œdème, ou dans les bronchites chroniques.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE POLYGALA.

Quinquina	30 grammes.
Polygala de Virginie . . .	8 —
Eau	500 —
Après l'ébullition ajoutez :	
Éther sulfurique.	8 —

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE RHUBARBE.

Quinquina	30 grammes.
Rhubarbe.	4 —
Eau	500 —
Ether sulfurique	8 —

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE SÉNÉ.

Quinquina	30 grammes.
Faire bouillir une heure dans eau	1 litre.
Puis, ajoutez follicules de séné. — sulfate de soude.	ãã 8 grammes.
Sel ammoniac (chlorhydrate d'ammoniaque)	1 gramme.
Et sirop de séné composé. . . .	30 —

On ne voit pas l'utilité du quinquina dans ce mélange purgatif.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE CONTRAYERVA.

Quinquina	60 grammes.
Contrayerva.	30 —
Racine de scorzonère	30 —
Semences de citron	8 —
Eau	3 litres.

Faites réduire d'un tiers et ajoutez :

Miel de sureau	100 grammes.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE RATANHIA.

Quinquina . . . . Ratanhia	ãã 15 grammes.
Eau	400 —
Ajoutez élixir stomachique de Whytt.	4 —
Eau de citron	30 —

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET D'ÉCORCES D'ORANGES.

Quinquina	15 grammes.
Ecorces d'oranges	8 —
Faire bouillir dans eau d'écorces d'oranges.	200 —
Et ajouter sirop d'écorc. d'orang.	30 —

Décoction fort tonique.

DÉCOCTION MAGNÉSIENNE DE QUINQUINA.

Quinquina.	30	grammes.
Magnésie calcinée	4	—
Eau chaude	360	—

C'est encore une décoction fébrifuge dans laquelle les alcaloïdes sont dégagés en partie par le fait de la magnésie, mais précipités.

DÉCOCTION NITRÉE DE QUINQUINA.

Quinquina.	16	grammes.
Nitrate de potasse	1	—
Eau	1	litre.

Même action que dans la décoction précédente, une partie de l'azotate de potasse décomposé sert à dégager les alcaloïdes.

DÉCOCTION OPIACÉE.

Quinquina.	16	grammes.
Laudanum de Sydenham. . .	20	gouttes.
Eau	500	grammes.

Préparation fébrifuge très faible et d'une saveur détestable.

DÉCOCTION DE QUINQUINA ET DE RHUE.

Quinquina	64	grammes.
Feuilles de rue	30	—
Faire bouillir dans eau, jusqu'à réduction d'un tiers	1500	—
Puis ajouter, camphre divisé.	4	—

Composition emménagogue assez puissante.

POTION PECTORALE.

Infusion de quinquina.	120	grammes.
Sirop de gomme.	30	—
Eau de fleurs d'oranger. . . .	8	—

Potion stimulante.

Décoction de quinquina . . .	ãã	90 grammes.
Vin généreux.		
Sirop d'œillet.		30 —
Eau de mélisse		15 —

Apozème fébrifuge.

Quinquina.	ãã	4 grammes.
Rhubarbe.		
Cascarille.		
Aunée		8 —
Patience		30 —
Chicorée sauvage.	ãã	une poignée.
Pimprenelle.		
Feuilles de scolopendre. . . .		N° 2.
Ecrevisses.		N° 2.
Cloportes.		N° 10 à 12.
Fleurs de camomille.	ãã	une pincée.
Fleurs de pêcher.		
Eau.		500 grammes.

Faire bouillir pendant une heure.
A prendre en deux fois.

Je rapporte ce farrago médicinal, pour faire voir jusqu'à quel degré d'absurde avait été portée la manie de construire des formules.

Sirops de quinquina ou saccharolés de quinquina. — On connaît en pharmacie deux sortes de sirops de quinquina : le sirop à l'eau, et le sirop au vin.

Le sirop à l'eau se fait, d'après le Codex, en mettant bouillir du quinquina gris dans de l'eau, durant un quart d'heure seulement, en faisant évaporer et en ajoutant le sucre.

Par conséquent, ce sirop n'est qu'une décoction très faible unie à du sucre; il contient des matières extractives et très peu d'alcaloïdes; il a la saveur légèrement astringente

et amère du quinquina. Une cuillerée à bouche, ou 20 grammes, contient les parties les plus solubles d'un demi-gramme d'extrait mou de quinquina et au plus un demi-centigramme de cinchonine.

C'est un médicament très légèrement tonique.

On trouve dans les pharmacies un sirop de quinquina jaune qui n'a plus de saveur astringente, mais qui possède une amertume très prononcée; il contient par cuillerée 10 centigrammes de quinine.

Ce sirop n'a pas de propriété tonique; il peut être fébrifuge à un très faible degré, et convenable au plus pour des enfants. Mais comme sa saveur très amère excite leur répugnance, et comme on possède des moyens de donner la quinine à l'état d'insipidité, ce sirop n'a absolument aucun but, et doit être rejeté comme inutile.

Le sirop de quinquina au vin se fait soit avec le quinquina gris soit avec le quinquina jaune. Pour le préparer, on délaie l'extrait mou de quinquina dans du vin de Lunel ou dans du vin d'Espagne; on filtre et on ajoute le sirop.

Le sirop de quinquina gris au vin, qui est d'un goût agréable, est un tonique bon et agréable; il est d'une administration facile; on le donne à la dose de 30 grammes une ou deux fois par jour, dose qui contient 15 centigrammes de cinchonine.

Le sirop de quinquina jaune au vin, qui est d'un goût désagréable, est un mauvais médicament, dans lequel des propriétés toniques luttent à forces égales contre des propriétés hyposthénisantes, et dont la résultante est un effet douteux. C'est un non-sens pharmaceutique, qui doit être rayé du cadre des substances médicamenteuses; on le donne aussi à la dose de 30 grammes, lesquels contiennent 20 centigrammes de quinine.

M. Magendie a proposé l'emploi du sirop de sulfate de quinine et de celui de sulfate de cinchonine, lesquels contiennent chacun 10 centigrammes de sulfate pour 30 grammes de sirop de sucre.

Il faut appliquer à ces deux préparations ce que j'ai dit du sirop de quinquina jaune; elles sont destinées à masquer la saveur amère des alcaloïdes, et cependant elles ont encore une amertume assez forte pour n'être pas prises volontiers par les enfants auxquels elles sont destinées. La quinine pure, qui a peu de saveur, ou la quinine brute, qui en a encore moins, valent beaucoup mieux. C'est donc encore une inutilité qu'on peut supprimer.

Le même médecin a proposé le sirop de citrate de quinine pour remplacer le sirop antiscorbutique, dans la croyance que la quinine était un tonique auquel il suffisait d'adjoindre un acide végétal pour avoir les éléments d'une préparation antiscorbutique; on pouvait d'ailleurs supposer par analogie que le citrate de quinine se comporterait pour la saveur comme le fait le citrate de magnésie. Tout était erroné dans ces hypothèses; le citrate de quinine est très amer, aussi ce sirop n'est-il pas employé.

Bière de quinquina.—Elle se fait avec le quinquina gris, dont les écorces sont mises en macération dans de la bière, dans la proportion d'une partie de quinquina contre douze de bière.

C'est un breuvage désagréable qui contient des alcaloïdes et des matières colorantes en parties égales, dont les propriétés sont, par conséquent, en sens opposé, et qui doit être abandonné.

Extrait mou de quinquina. — Les extraits de l'écorce du Pérou jouissaient autrefois d'une grande réputation. On voyait en eux toutes les parties médicamenteuses du quinquina débarrassées des substances étrangères; ils étaient alors fort employés, quoiqu'on ne se rendît pas bien compte de leur composition et de leur action.

Cette réputation était cependant usurpée : l'extrait mou, comme on va le voir, grâce à l'anarchie qui règne dans son mode de préparation, aux réactions chimiques qu'il subit, et à l'impossibilité dans laquelle est le médecin de savoir avec quelle qualité de quinquina il a été fait, est un

composé trompeur et infidèle sur l'action duquel il est difficile de compter.

On doit à M. Blondeau, pharmacien distingué de Paris, le premier travail régulier sur cette préparation (1).

D'abord, cet extrait se prépare d'après trois procédés différents, qu'il est nécessaire que le médecin connaisse, parce qu'ils donnent des produits différents.

Le premier procédé recommandé par le Codex est la décoction. Celle-ci se fait avec le quinquina gris, qu'on fait bouillir à plusieurs reprises dans l'eau, qu'on passe pour en séparer les matières étrangères, et qu'on fait ensuite évaporer et réduire en consistance d'extrait. L'eau bouillante dissout le kinate de chaux, les kinates des alcaloïdes, une petite proportion de la combinaison du rouge cinchonique avec ces alcaloïdes, le rouge cinchonique soluble, la matière colorante jaune, la gomme et l'amidon.

Mais comme la liqueur se trouve avoir été soumise à une chaleur prolongée et assez forte, le rouge cinchonique soluble subit une altération qui le rend insoluble dans l'eau froide. Quand la liqueur se refroidit, l'amidon, peu soluble dans l'eau froide, se dépose, ainsi que le rouge cinchonique. Ce dernier se combine avec une portion des alcaloïdes; aussi se fait-il bientôt un trouble et un dépôt assez considérable.

De là naissent deux inconvénients graves : le premier est que la partie des alcaloïdes qui s'est de nouveau combinée avec le rouge cinchonique constitue un composé insoluble difficilement altérable par les sucs digestifs, par conséquent doué de très peu d'activité; le second est que lorsqu'on introduit cet extrait dans une potion, toute cette partie insoluble se dépose; il se fait un trouble qui rend cette potion fort désagréable au malade.

Aussi, d'après M. Blondeau, l'extrait fait de cette manière contient 255 grammes d'extrait pour 1 kilogramme d'écorces, et sur cette quantité il y a 55 grammes, c'est-à-dire

(1) *Études sur l'extrait mou de quinquina*, thèses de 1849.

un peu plus d'un cinquième, qui sont insolubles dans l'eau froide. Ces 255 grammes contiennent en moyenne 5 grammes d'alcaloïdes, composés en majeure partie de cinchonine ; mais il n'en reste que les deux tiers dans la solution, l'autre tiers reste dans le dépôt, où il peut être considéré comme nul.

Le second procédé est celui de l'infusion; il paraît être adopté par la plupart des pharmaciens, et est regardé comme le meilleur par M. Blondeau, parce qu'il peut leur permettre de faire avec lui des potions qui restent limpides.

L'infusion extrait du quinquina les mêmes principes que la décoction, seulement ils sont en moindre quantité; mais comme la liqueur n'a pas été soumise à une chaleur aussi forte et aussi prolongée, les parties tannantes, n'ayant subi que peu d'altération, restent en dissolution dans l'eau froide, et il ne s'y forme que peu de précipité.

On obtient 160 grammes de cet extrait par kilogramme d'écorce, lesquels ne donnent que 15 grammes seulement de parties insolubles, et 3 grammes d'alcaloïdes, dont presque moitié est insoluble.

Le troisième procédé est celui auquel M. le professeur Soubeiran, bon juge en pareille matière, donne la préférence.

Il consiste à traiter le quinquina par l'alcool, qui enlève les parties actives du quinquina en quantité bien plus grande que ne le font les deux procédés sus-indiqués, puis à mêler graduellement la solution avec de l'eau; mais, malgré cette précaution, il se fait un dépôt assez considérable.

On tire 240 grammes de cet extrait par kilogramme d'écorce, lesquels fournissent 76 grammes de parties insolubles et 5 grammes d'alcaloïdes, dont près de la moitié est insoluble.

L'extrait mou fait par décoction contient plus de matières extractives que celui qui est fait par les deux autres procédés, et autant, au moins, d'alcaloïde soluble que celui qui est fait par l'alcool. Il est donc préférable aux autres.

On calcule que l'extrait mou de quinquina gris représente la matière active de cinq fois son poids d'écorce de quinquina; par conséquent, 4 grammes du meilleur extrait représentent 20 à 25 grammes de poudre, et 8 centigrammes de cinchonine mêlée d'un peu de quinine.

Les extraits qui proviennent de bons quinquinas peuvent contenir 2 pour 100 d'alcaloïdes, mais il en est qui, faits avec des quinquinas de qualité inférieure, n'en contiennent que 1/2, d'autres que 1/4 pour 100, et enfin il en est qui n'en contiennent pas du tout.

On comprend, d'après cela, que cet extrait ait une saveur acerbe, styptique, et presque dépourvue d'amertume, puisqu'il ne contient guère que des matières tannantes.

Les pharmaciens s'étant aperçus que les extraits faits avec le quinquina gris étaient de faibles préparations, ont cru qu'il était convenable de les faire avec le quinquina jaune; dans les meilleures pharmacies, on emploie le quinquina calisaya, de préférence au quinquina gris prescrit par le Codex. De sorte qu'il y a maintenant deux extraits mous de quinquina, faits chacun par trois procédés différents.

Un kilogramme de quinquina jaune, traité par décoction, donne 150 grammes d'extrait, contenant 10gr.,2 d'alcaloïdes; 18 grammes seulement de cet extrait sont insolubles.

Un kilogramme de ce même quinquina, traité par infusion, donne 125 grammes d'extrait, contenant 10 grammes d'alcaloïdes; 18 grammes seulement de cet extrait sont insolubles.

Enfin, 1 kilogramme, traité par l'alcool, fournit 260 grammes d'extrait contenant 23gr.,7 d'alcaloïdes, 66 grammes de cet extrait sont insolubles.

L'alcaloïde contenu dans l'extrait de quinquina jaune est en grande partie de la quinine. Il est évident que l'extrait de quinquina jaune obtenu par l'alcool contient plus de matières extractives et d'alcaloïdes que les deux autres; il

représente les matières actives de quatre fois son poids d'écorce; on calcule que 4 grammes de cet extrait représentent de 16 à 20 grammes d'écorces et 36 centigrammes de quinine. Il a une saveur très amère et à peine astringente.

Il résulte de cet exposé : 1° que l'extrait mou du quinquina gris contient beaucoup de matières astringentes, légèrement toniques, et une quantité variable, mais toujours très faible, de l'alcaloïde le plus faible; que c'est un médicament assez astringent et légèrement tonique, mais nullement fébrifuge; qu'on peut, pour cette raison, le mettre de côté comme un moyen suranné, auquel on peut substituer le premier tonique venu.

2° Que l'extrait mou de quinquina jaune ne peut être compris dans la même proscription, puisqu'il contient une quantité notable de l'alcaloïde le plus fort, qu'il est médiocrement tonique et doué à un assez haut degré de la vertu fébrifuge.

3° Que dans l'un et l'autre de ces extraits, les alcaloïdes se trouvant en contact intime avec les matières tannantes, celles-ci, obéissant à leur affinité, doivent s'unir en proportion plus ou moins grande à ces alcaloïdes, constituer des composés insolubles et refaire en quelque sorte le quinquina, dont on s'était donné beaucoup de peine à dissocier les diverses parties, circonstance qui explique pourquoi leur action sur le système nerveux est plus douce, c'est-à-dire plus faible, et pourquoi ces extraits sont mieux tolérés que les sels de quinine.

4° Enfin, que comme les quantités de matières extractives, et surtout la quantité d'alcaloïde, peuvent tant varier suivant le mode de préparation et suivant la qualité du quinquina, l'extrait mou est un médicament sur lequel on ne peut pas compter, qu'on ne peut point employer quand on veut agir avec une puissance déterminée.

5° Que, cependant, s'ils proviennent de bonnes pharmacies, l'extrait mou du quinquina gris préparé par décoction,

est un assez bon tonique astringent, et l'extrait mou de quinquina jaune préparé par l'alcool, un assez bon fébrifuge : on donne les extraits mous à la dose de 4 grammes.

L'extrait mou de quinquina doit s'administrer sous forme solide, ou bien être mis en suspension dans un liquide qu'on agite de temps en temps, afin de prévenir le dépôt de la partie insoluble. J'avais cherché à suppléer à l'inconstance de la composition des extraits de quinquina, en unissant des quantités déterminées de sulfate de quinine à des extraits amers; mais ces mélanges ayant l'inconvénient de décomposer une partie du sulfate de quinine, et d'y déterminer la formation d'un précipité insoluble et fort abondant, composé d'une matière analogue au tannate de quinine, ainsi que l'a constaté M. Quevenne, il a fallu y renoncer. On pourrait avec plus d'avantage y substituer un mélange de sulfate de quinine avec une matière amylacée, qui mitigerait l'action des alcaloïdes sans les décomposer.

Ce composé ne peut guère servir à la médication du rhumatisme; on ne l'emploie que dans les fièvres typhoïdes, dans quelques névroses et dans les cas d'atonie du tube digestif.

L'action physiologique de l'extrait mou de quinquina jaune est du même genre que celle de la quinine, sous le rapport de l'effet hyposthénisant qu'elle produit sur l'encéphale et sur le cœur ; mais comme, en raison des combinaisons peu solubles qu'elle contient, elle ne s'accompagne pas des phénomènes d'excitation qu'on observe dans la première période de l'action de la quinine, cette préparation agit seulement comme un stupéfiant à faible degré, et ne produit pas les phénomènes d'excitation ni les accidents convulsifs qu'on pourrait craindre avec l'emploi de la quinine.

Sa puissance paraît être à celle du sulfate de quinien comme 1 est à 4.

On trouve dans les pharmacopées un certain nombre de compositions dont l'extrait mou de quinquina est la base, qu'il est bon de connaître.

On a vu que dans les extraits mous, les alcaloïdes étant combinés avec l'acide kinique, avec le rouge cinchonique et avec le tannin, se trouvent en quelque sorte enchaînés et incapables de développer librement leur action. Si donc par l'addition de sels à bases puissantes, on les dégage de ces combinaisons insolubles pour les mettre en liberté, ou, si par l'addition de sels acides qui s'unissent avec eux, on les fait passer à l'état de sels acides, on se trouvera avoir considérablement augmenté la puissance du composé pharmaceutique, et avoir mis les alcaloïdes dans des conditions plus favorables à leur absorption et à leur action sur l'économie.

Voici quelques-unes de ces compositions :

ÉLECTUAIRE ASTRINGENT DE SUNDELIN.

Extrait mou de quinquina. . .	8 grammes.
Pulpe de tamarin.	64 —
Oléosaccharum de citron . . .	24 —
Éther acétique.	1 —

Une cuillerée à café toutes les heures.

Ce peut être effectivement une composition astringente, mais l'addition du tamarin ne peut qu'y être nuisible.

ÉLECTUAIRE EXCITANT.

Extrait de quinquina.	12 grammes.
Camphre	30 centigrammes.
Gomme arabique	2 grammes.
Eau de sauge	250 —

GOUTTES TONIQUES DE TODE.

Extrait de quinquina	8 grammes.
Eau de fleurs d'oranger. . . .	32 —
Éther sulfurique.	4 —

De 20 à 60 gouttes toutes les trois heures.

GOUTTES TONIQUES.

Extrait mou de quinquina. . .	4	grammes.
Eau distillée de cannelle. . . .	30	—

60 gouttes deux fois par jour.

TEINTURE ÉTHÉRÉE.

Extrait mou de quinquina . .	àà	4 grammes.
Éther sulfurique		

POTION EXCITANTE.

Extrait de quinquina.	1gr.,25	
Eau distillée de menthe poivrée	50	grammes.
— de cannelle. . . .	50	—
Sirop d'écorces d'oranges. . .	30	—

AUTRE POTION EXCITANTE.

Extrait mou de quinquina . .	8	grammes.
Infusion de quinquina.	250	—
Sirop de quinquina.	30	—

Cette potion désagréable est une rédondance pharmaceutique, car si la dose d'extrait mou n'est pas suffisante, on peut l'augmenter et la délayer dans un véhicule agréable.

AUTRE POTION.

Extrait mou de quinquina. . .	8	grammes.
Eau de cannelle	64	—
Éther sulfurique	4	—

AUTRE POTION.

Extrait mou de quinquina . .	4	grammes.
Gomme arabique.	2	—
Eau.	90	—
Ether chlorhydrique	2	—
Sirop d'écorces d'oranges. . .	30	—

AUTRE POTION.

Extrait mou de quinquina. . .	4	grammes.
Sel d'absinthe (sous-carbonate de potasse).	2	—
Camphre	1	—
Eau de chardon bénit.	120	—

Dans cette potion, l'alcaloïde est mis en liberté par la potasse, et se précipite à l'état gélatineux, ce qui le rend très apte à être absorbé.

LAVEMENT FÉBRIFUGE.

Extrait mou de quinquina. . .	8	grammes.
Eau distillée	120	—
Teinture d'opium.	12	gouttes.
Huile d'olive	15	grammes.

Ce lavement, fait avec l'extrait alcoolique du quinquina jaune, et aidé du laudanum, peut remplir son but; mais l'addition de l'huile ne peut qu'avoir l'inconvénient d'en empêcher l'absorption.

EXTRAIT SEC DE QUINQUINA.

Dans le siècle dernier, l'extrait sec de quinquina avait une grande célébrité, sa préparation très dispendieuse le faisait vendre au poids de l'or.

Chaque traité de pharmacie propose, pour faire cet extrait, un procédé particulier, mais le plus employé, et celui qui est prescrit par le Codex, est celui du comte de La Garaye. Il consiste à lessiver avec de l'eau la poudre de quinquina gris, à faire évaporer en consistance sirupeuse, et à étaler avec un pinceau sur des assiettes pour faire sécher.

L'eau, dans ce procédé, a pu dissoudre le quinate de cinchonine, le quinate de chaux, la gomme, le rouge cinchonique soluble, et la matière colorante jaune. A peine prend-elle du rouge cinchonique combiné à la cinchonine.

MM. Pelletier et Caventou qui ont analysé cet extrait, ont constaté qu'il contenait une quantité d'alcaloïde fort minime, et bien moindre que celle qui se trouve dans l'extrait mou par décoction.

La saveur que donne l'extrait sec de quinquina gris est analogue à celle que donnerait un mélange d'un tiers de cachou et de deux tiers de substance gommeuse, ce qui n'indique pas une préparation tonique bien active.

L'extrait sec de quinquina jaune contient un peu plus d'alcaloïdes que l'extrait de quinquina gris ; c'est néanmoins une superfétation pharmaceutique qui doit être rejetée, attendu que ce n'est rien autre chose que l'extrait mou affaibli, et qu'il peut être remplacé par ce dernier extrait donné à dose faible.

Les expériences et l'observation démontrent que l'extrait sec n'exerce aucune action stupéfiante sur l'encéphale, qu'il n'a pas d'action appréciable sur la circulation, et qu'il n'agit pas sensiblement sur le tube digestif. C'est donc un composé faiblement tonique, duquel il ne faut pas espérer tirer un grand parti, et qu'on ne devrait pas conserver dans la matière médicale. On le donne à la dose de 1 à 2 grammes ; mais ce chiffre est arbitraire, car je l'ai donné à 15 grammes en suspension dans une potion, sans en obtenir d'effet appréciable.

QUINIUM.

M. A. Delondre, auquel on doit des travaux importants sur l'histoire naturelle et sur la composition des quinquinas, a pensé qu'en réunissant les matériaux cristallisables du quinquina, on aurait un produit bien plus pur et bien plus actif que les extraits précédents. Il a donné le nom de quinium à ce composé d'alcaloïdes et de tannin, qui est certainement beaucoup meilleur que les autres extraits. Mais, quoique débarrassé de matières étrangères, ce n'en est pas moins un produit complexe, dans lequel les alca-

loïdes sont encore en combinaison plus ou moins fixe, et en proportion ainsi qu'en qualité non déterminée. Son introduction dans la matière médicale ne me paraît présenter aucun avantage.

TEINTURES DE QUINQUINA OU ALCOOLÉS DE QUINQUINA.

On trouve en pharmacie la teinture de quinquina gris, celle de quinquina jaune, et celle de quinquina rouge.

On prépare ces composés, en faisant macérer le quinquina concassé, pendant quinze jours, dans de l'alcool médiocrement concentré, puis on passe avec expression à travers un filtre.

L'alcool dissolvant parfaitement les kinates d'alcaloïdes, les combinaisons du rouge cinchonique avec ces alcaloïdes, le rouge cinchonique insoluble et la matière colorante jaune, le quinquina est dépouillé de toutes ses parties actives.

Les teintures sont donc fort riches en alcaloïdes; mais comme l'excipient jouit à un très haut degré de la propriété excitante, il en résulte qu'elles constituent un médicament à effets opposés qui s'entre-détruisent en partie; aussi ces préparations, qui, depuis longtemps sont moins usitées, doivent-elles être rejetées toutes les fois qu'on veut obtenir des effets hyposthénisants, et n'être considérées que comme des stimulants diffusibles qu'il ne faut administrer qu'à très petites doses (de 2 à 8 grammes). Elles peuvent être remplacées avec avantage par un autre stimulant diffusible à effets moins complexes.

Tant que le quinquina a été considéré comme un stimulant, on a dû insister sur l'usage des teintures et en varier la composition; aussi les pharmacopées sont-elles fort riches en formules de ce genre.

Malgré leur vice de composition, comme un certain nombre d'entre elles ont joui d'une grande célébrité, je crois devoir les indiquer, attendu que ce sont des excitants assez énergiques du tube digestif.

ELIXIR BALSAMIQUE DE WHERLOFF.

Quinquina. . . . . } Ecorces d'oranges. . . . . . }	ââ 15	grammes.
Myrrhe . . . . } Costus d'Arabie. . . . . . }	ââ 8	—
Safran.	4	—
Carbonate de potasse.	15	—
Extrait de chardon bénit. . } — de petite centaurée. . }	ââ 8	—
Eau-de-vie	500	—

ELIXIR DE WHYTT.

Quinquina.	15	grammes.
Gentiane	8	—
Ecorces d'oranges.	6	—
Eau-de-vie	100	—

ELIXIR DE CHAUSSIER.

Quinquina	64	grammes.
Cascarille	15	—
Cannelle.	12	—
Safran	2	—
Vin d'Espagne. . . . . } Eau-de-vie . . . . }	ââ 500	—

Faites digérer à douce chaleur pendant plusieurs jours, filtrez, puis ajoutez :

Ether sulfurique	6	grammes.
Sucre.	150	—

TEINTURE DE QUINQUINA ALCALINE.

Quinquina	90	grammes.
Carbonate de potasse.	4	—
Alcool.	500	—

Faites digérer et filtrez.

Comme les alcalis du quinquina sont dissous par l'alcool, l'intervention du carbonate de potasse se trouve être d'une complète inutilité.

TEINTURE DE QUINQUINA AMMONIACALE.

Quinquina.	30 grammes.
Alcool ammoniacal	240 —

TEINTURE ÉTHÉRÉE.

Extrait mou de quinquina. . }	ââ 4 grammes.
Ether sulfurique. . . . . . . }	

TEINTURE DE QUINQUINA ET DE COCHLÉARIA.

Quinquina.	30 grammes.
Girofle . . . . }	
Calamus aromaticus. . . . . }	
Iris de Florence. . . . . . . }	ââ 15 —
Cachou . . . . }	
Roses rouges. . . . . }	
Fleurs d'oranger	12 —
Alun	8 —
Alcool.	1 kilogramme.
Eau de cochléaria.	750 grammes.
Cochenille	12 —

Employée comme collyre pour les gencives.

ALCOOLÉ DE QUININE.

Quinine.	1 partie.
Alcool à 27 degrés	7 —

TEINTURE D'HUXHAM.

Quinquina.	64 grammes.
Ecorces d'oranges sèches . . .	45 —
Serpentaire de Virginie	12 —
Cochenille.	3 —
Eau-de-vie	600 —

Faites macérer pendant six jours, et passez. A la dose de 4 à 32 grammes, dans une potion aromatique.

ESSENCE DE HELWIG.

Quinquina.	90	grammes.
Serpentaire de Virginie. . . .	60	—
Contrayerva.	30	—
Eau-de-vie	480	—

Faire digérer pendant vingt-quatre heures au bain-marie.
Dose : de 50 à 60 gouttes.

LIQUEUR DORÉE.

Quinquina.	} āā 16	grammes.
Ecorces d'oranges amères. .		
Cannelle.		
Safran.	8	—
Eau-de-vie	5	litres.
Vin de Malaga.	2	—

Faire digérer pendant quatre jours,
passer, puis ajouter : Sucre . . . . . . 1250 grammes.

Comme on administre tous ces composés à doses faibles, une ou deux fois par jour, le quinquina et ses alcaloïdes n'y jouent que le rôle de stimulants, et se comportent comme de simples excitants souvent utiles dans les dyspepsies.

On peut juger par le peu de variété dans les composants de ces diverses préparations, quel haut degré d'invention est nécessaire pour donner son nom à une formule.

VINS DE QUINQUINA, OU ŒNOLÉS DE QUINQUINA.

Le vin de quinquina a toujours été l'une des préparations de l'écorce du Pérou dont on ait fait le plus grand usage.

Le vin, en effet, se charge très bien des principes actifs du quinquina; l'eau, l'alcool et les acides qu'il contient, ont la propriété de détacher les alcaloïdes du quinquina de leurs combinaisons naturelles, et de les tenir en dissolution. Ils dissolvent en même temps les rouges cinchoniques et la matière colorante jaune, de sorte que toutes les matières actives sont enlevées. Tous les vins ne donnent pas ce résultat à un même degré.

Les vins blancs, ainsi que les vins peu rouges et acides, sont ceux qui enlèvent le plus d'alcaloïdes au quinquina. M. Garot a constaté que les deux tiers de ces alcaloïdes étaient pris au quinquina par cette sorte de vins, et qu'ils y restaient en dissolution. Quoique ces vins contiennent une certaine quantité de tannin, celui-ci y est d'une nature particulière, et telle qu'il ne se combine pas aux alcaloïdes pour les précipiter à l'état insoluble. Le sulfate de quinine se maintient en solution complète dans cette espèce de vins. Ce sont de bons fébrifuges, témoin le vin de Séguin.

Les vins jaunes d'Espagne, le madère, le lunel, dissolvent plus de matières colorantes, de tannin, et moins d'alcaloïdes; ceux-ci y sont tenus en partie à l'état insoluble par le tannin et par la matière colorante de ces vins. Aussi sont-ils moins fébrifuges et plus toniques que les premiers. On les emploie ordinairement comme des toniques.

Enfin, les vins rouges foncés, acides ou non, dissolvent beaucoup de matières extractives; ils enlèvent une partie des alcaloïdes à leurs combinaisons naturelles, mais pour les faire entrer dans une combinaison nouvelle avec leur tannin et leur matière colorante rouge qui ont pour eux une extrême affinité. Il se fait alors avec ces matières une combinaison analogue à celle qui existait dans le quinquina avec les rouges cinchoniques, et de là un nouveau composé, sorte de tannate et de gallate tout à fait insoluble, presque complétement réfractaire aux sucs digestifs, à peu près inerte, lequel se précipite avec les résidus de l'opération. Le sulfate de quinine est en grande partie précipité à l'état insoluble dans le vin rouge.

Il est clair que les vins faits avec les quinquinas gris riches en matières extractives et en cinchonine, donneront un vin de saveur astringente, aromatique, peu amère, et un peu plate, tandis que les vins faits avec le quinquina jaune, qui contient peu de matière extractive et beaucoup de quinine, auront une saveur très amère avec peu d'astriction.

Il résulte de là que, pour l'effet thérapeutique, il faut distinguer les vins médicinaux en trois classes :

La première classe se compose de vins blancs à peine colorés et acides, qui sont peu toniques, mais très fébrifuges, surtout s'ils sont faits avec les quinquinas jaunes. Ils se donnent à des doses de 60 à 100 grammes.

La seconde classe, qui se compose des vins rouges foncés, qui sont au contraire fort toniques, et nullement fébrifuges, surtout si on les a faits avec le quinquina gris. Ils se donnent à des doses variant de 100 à 130 grammes.

La troisième classe, qui se compose des vins de liqueur, peu colorés et bien sucrés, lesquels tiennent un rang intermédiaire entre les deux classes précédentes, mais se rapprochant plus de la seconde que de la première ; ils sont toniques et peu fébrifuges. On les donne à la dose de 60 à 100 grammes.

On a composé beaucoup d'espèces de vins de quinquina.

Vins fébrifuges. — Le vin me paraît un excipient mal choisi pour provoquer l'effet fébrifuge, lequel dépend de l'hyposthénisation du système nerveux ; néanmoins quelques-uns ont une action antipériodique non douteuse.

VIN DE SÉGUIN.

Teinture de quinquina	250	grammes.
Teinture d'opium.	9	—
Angusture.	16	—
Quassia amara	9	—
Vin de Malaga.	1500	—
Vin blanc de Pouilly.	1500	—

On calcule qu'il contient à peu près 1 gramme de quinine pour 200 grammes de vin.

Dose : de 60 à 120 grammes, ce qui fait de 20 à 40 centigrammes de quinine par dose.

L'addition de l'opium me paraît bien entendue ; aussi ce vin a-t-il eu beaucoup de réputation.

VIN DE FORDYCE.

Quinquina calisaya	64	grammes.
Girofle	2	—
Vin généreux.	500	—

Faire macérer deux jours, décanter et verser sur le résidu 1500 grammes d'eau bouillante.

VIN FÉBRIFUGE.

Quinquina calisaya	125	grammes.
Écorce d'angusture vraie . . .	16	—
Alcool	250	—
Vin blanc acide de Bourgogne.	1	litre.

VIN DE SULFATE DE QUININE, DE M. MAGENDIE.

Vin blanc alcoolisé	1000	grammes.
Sulfate de quinine neutre. . .	60	centigrammes.

VIN DE SULFATE DE CINCHONINE, DU MÊME AUTEUR.

Vin blanc alcoolisé	1000	grammes.
Sulfate de cinchonine.	90	centigrammes.

La quantité d'alcaloïde contenue dans ces vins est trop faible pour qu'ils soient fébrifuges ; et comme ils ne contiennent pas les matières extractives du quinquina, ils ne jouissent pas de la propriété tonique. Ce sont de simples stimulants qu'on peut avec avantage remplacer par tout autre.

VIN ANTIPÉRIODIQUE.

Quinquina.	30	grammes.
Gentiane.	} ââ 8	—
Petite centaurée.		
Corail.		
Yeux d'écrevisses		
Vin blanc.	1	litre.

VIN DE QUINQUINA ACIDULÉ.

Quinquina	30	grammes.
Suc de citron	120	—
Sucre.	30	—
Vin blanc.	1500	—

VIN DE QUINQUINA ET D'ÉCORCES D'ORANGES.

Quinquina.	60 grammes.
Ecorces d'oranges	15 —
Vin blanc.	1 litre.
Eau-de-vie	80 grammes.

15 grammes par jour.

VIN DE QUINQUINA ET DE SERPENTAIRE.

Quinquina	30 grammes.
Serpentaire de Virginie	15 —
Vin blanc.	500 —

Ces sortes de vins ont été composées dans l'idée que la propriété fébrifuge résultait de la nature stimulante du médicament.

Vins fortifiants. — Les auteurs paraissent en général n'avoir formulé les vins de quinquina que dans l'intention de donner un médicament fortifiant.

Le Codex de 1850 prescrit ainsi :

Quinquina gris	64 grammes.
Alcool	125 —
Vin rouge.	1000 —

Les auteurs du Codex ont eu en vue de faire un médicament tonique et non un fébrifuge, et ils y ont complétement réussi ; aussi est-ce un vin très employé.

VIN AMER DE DUBOIS.

Quinquina gris . . . . — jaune.	ââ 120 grammes.
Cannelle . . . . Écorces de citron . . . . . . Écorce de Winter.	ââ 80 —
Carbonate de soude	18 —
Vin de Madère	9 litres.

Dose : de 8 à 30 grammes.

Ce vin est une combinaison mixte, mi-partie fébrifuge, mi-partie tonique ; le carbonate de soude qui s'y trouve est

complétement inutile, puisque le vin dissout les alcaloïdes. C'est donc un composé à rejeter.

VIN DE QUINQUINA ET D'ÉCORCE DE WINTER.

Quinquina.	90 grammes.	
Écorce de Winter.	45	—
Écorces d'oranges.	30	—
Vin de Madère	3 litres.	

VIN AMER.

Quinquina.	64 grammes.	
Bois de Surinam	4	—
Alcool	15	—
Vin d'Espagne.	1 kilogramme.	

VIN DE QUINQUINA ET DE GENTIANE.

Quinquina.	90 grammes.	
Gentiane	āā 30	—
Écorces d'oranges.		
Vin d'Espagne	1 litre.	

VIN DE QUINQUINA ET DE GIROFLE.

Quinquina	64 grammes.	
Girofle	2	—
Vin généreux.	500	—

VIN DE QUINQUINA ET DE NOIX DE GALLE.

Quinquina	64 grammes.	
Noix de galle.	8	—
Clous de girofle.	2	—
Vin rouge.	500	—
Sur le résidu versez : eau bouillante	500	—

Réunissez les deux liqueurs.

VIN DE QUINQUINA FERRÉ.

Quinquina.	āā 64 grammes.	
Limaille de fer		
Vin généreux.	1 litre.	

VIN ANTILEUCORRHÉIQUE.

Quinquina	180 grammes.
Calamus aromaticus.	45 —
Quassia	âà 24 —
Cannelle	
Fleurs de sureau.	
Alcool.	1500 —
Eau pure	9 litres.

Faites digérer, passez et ajoutez :

Teinture de Mars.	360 grammes.
Eau de fleurs d'oranger	750 —
Sirop de sucre.	180 —

VIN DE CANNELLE.

Quinquina.	âà 1 partie.
Cannelle	
Vin de Portugal.	16 —

Ces vins sont tous, à des degrés divers, des stimulants de la muqueuse gastro-intestinale, et par l'absorption de certains de leurs principes, ils sont toniques. Ils constituent à ce titre des compositions très utiles, et dont les malades se trouvent généralement bien.

POUDRE DE QUINQUINA.

On donnait autrefois le quinquina en poudre préférablement à toute autre forme médicamenteuse, dans la pensée de ne rien perdre des parties actives de cette écorce.

Continuer maintenant à en agir de même, serait un non-sens, attendu que si l'on veut avoir les parties toniques du quinquina, il est préférable d'administrer l'extrait mou, ou le vin de quinquina, et que si ce sont les propriétés fébrifuges que l'on recherche, il vaut mieux donner les alcaloïdes.

La poudre de quinquina fatigue l'estomac, elle peut provoquer des pesanteurs, des nausées et des vomissements. La digestion en est pénible, elle s'accompagne d'éructations

et de borborygmes; quelquefois les parties ligneuses se réunissent, dans les intestins, en des masses qui peuvent occasionner des troubles graves. On ne peut savoir d'avance jusqu'à quel degré l'estomac pourra opérer la dissociation des parties actives de cette poudre, et, enfin, on ne sait pas ce qu'on administre, puisque la richesse alcaloïde des quinquinas est très variable, la quantité de ces bases variant dans une proportion qui va de 3000 à 0.

La poudre de quinquina ne doit servir que comme un topique doué de propriétés tannantes et excitantes, pour saupoudrer des ulcérations de mauvaise nature ou des portions de peau affectées de gangrène; on peut alors avec avantage la mêler soit avec parties égales de charbon pulvérisé, soit avec le tiers de son poids de camphre.

L'administration du quinquina sous forme pulvérulente se trouve pourtant encore recommandée soit comme fébrifuge, soit comme un excitant des voies gastriques, par quelques auteurs qui prescrivent avec raison de ne donner que la poudre de quinquina jaune, parce que sa composition est plus fixe; on l'administre alors à la dose de 20 ou 25 centigrammes plusieurs fois par jour.

Quand on veut se servir de la poudre de quinquina comme topique, il faut préférer celle du quinquina gris parce qu'elle contient plus de matières tannantes.

Tantôt on fait prendre la poudre seule, d'autres fois on la mêle à diverses autres substances, alors on la donne, sous forme de poudre sèche ou mise en suspension dans une potion, sous celle de bols, sous celle de tablettes ou sous celle de saccharures.

Plusieurs de ces compositions ont eu beaucoup de réputation, et elles se sont produites sous le patronage de noms assez connus, pour que je me croie obligé de rappeler ici les principales d'entre elles ne fût-ce que comme histoire de l'art.

Dès les premiers temps de l'usage du quinquina, les médecins avaient reconnu qu'en associant à cette écorce cer-

tains sels minéraux, parmi lesquels figuraient surtout les sels ammoniacaux, le tartrate d'antimoine et de potasse, les carbonates alcalins, le tartrate de chaux, le bitartrate de potasse, etc., on augmentait la puissance de cette écorce, on aiguisait le quinquina, comme on disait alors; c'était, en définitive, une manière d'isoler une partie des alcaloïdes, de les rendre solubles et de les mettre dans les conditions les plus favorables pour leur absorption et pour leur action sur l'économie.

Ces associations avaient, en effet, été vantées par tous les praticiens, avant que les notions chimiques qu'on possède actuellement aient pu en donner l'explication. Torti lui-même avait dit qu'isolé de toute combinaison, le quinquina jouissait d'une puissance fébrifuge qui n'avait de prise que sur les fièvres intermittentes; mais qu'associé à certains corps, tels que l'ammoniaque, sa vertu s'exaltait, et qu'alors il pouvait devenir le fébrifuge de toutes les fièvres, soit intermittentes, soit continues.

Le quinquina sous forme pulvérulente a été combiné avec les substances suivantes :

Le carbon. de soude dans la proportion de		1/7, la quantité de quinq. étant 1	
— de potasse	—	1/6	—
Le tartatre acidule de potasse	—	1/4	—
Le nitrate de potasse	—	1/4	—
La magnésie calcinée	—	1/2	—
Le protochlorure de mercure	—	1/20	—
Le carbonate de magnésie	—	1/2	—
Le sulfate de potasse	—	1/3	—
Le chlorhydrate d'ammoniaq.	—	1/3	—
Le sulfate d'alumine	—	1/8	—
Le sous-carbonate de fer	—	1/3	—

Toutes ces substances tendent à agir chimiquement de la même manière. La base s'unissant à l'acide kinique et aux matières colorantes du quinquina, les alcaloïdes s'en trouvent séparés, tandis que les acides, en se combinant avec eux, facilitent leur solubilité.

Après les substances dont l'action est chimique, viennent celles qui agissent comme adjuvants, telles que :

La serpentaire de Virginie.	1/7
Le calamus aromaticus	1/4
La cannelle	1/7
Le gingembre	1/8
La myrrhe.	1/2
La rhubarbe.	1/2
La gentiane	1/4
Les écorces d'amandes amères	1/2
Le café	le double.
Le cachou.	1/3
La limaille de fer.	1/4

POUDRE FÉBRIFUGE DE HILDENBRAND.

Quinquina.	8	grammes.
Gentiane	2	—
Sel ammoniac.	1	—

A prendre en huit paquets, un toutes les heures.

Voici un type de la polypharmacie ancienne :

POUDRE FÉBRIFUGE BÉZOARDIQUE.

Quinquina.	ââ 64 grammes.
Poivre de Goa.	
Bézoard.	
Pierre de Cavaner.	
Yeux d'écrevisses	
Râpure de cornes de cerf . .	
Perles préparées	
Antimoine diaphorétiq. lavé.	
Feuilles de scordium	ââ une pincée.
— de chardon bénit. .	
Fleurs de coquelicot.	ââ 8 grammes.
Racines de contrayerva . . .	
— de carline.	
— de tormentille. . . .	
— de fraxinelle	

FÉBRIFUGE D'HOFFMANN.

Quinquina		24 grammes.
Camomille		8 —
Girofle	ââ	2 —
Extrait de petite centaurée. .		
Rob de sureau.		15 —
Sirop de jus de citron.		30 —

2 grammes toutes les deux heures.

FÉBRIFUGE DE TODE.

Quinquina.	30 grammes.
Sirop d'écorces d'oranges. . .	q. s.

Une cuillerée à café toutes les heures.

POUDRE FÉBRIFUGE.

Quinquina		15 grammes.
Cannelle.	ââ	4 —
Chardon étoilé		
Camomille		
Valériane.		
Absinthe		
Petite centaurée.		
Miel.		q. s.

A prendre en quatre fois.

Cette poudre est encore un spécimen du farrago des anciens fébrifuges, et de la quantité de substances que les malades étaient condamnés à avaler.

BOLUS AD QUARTANAM DE L'HÔTEL-DIEU OU DE DESBOIS DE ROCHEFORT.

Quinquina gris	30 grammes.
Carbonate de potasse.	4 —
Emétique.	8 décigrammes.
Sirop d'absinthe	60 grammes.

Pour 60 bols à prendre en vingt-quatre heures.

Ce bol, qui a joui d'une grande célébrité, est un composé dans lequel se font des réactions qu'il faut noter ici, parce qu'on y trouvera la clef de ce qui se passe toutes les fois qu'on unit l'émétique ou les antimoniaux au quinquina.

Le carbonate de potasse s'unit à l'acide kinique, ainsi qu'au rouge cinchonique, et en dégage les alcaloïdes; de son côté, l'antimoine de l'émétique s'unit au tannin et forme un tannate d'antimoine insoluble et inactif, et il reste du tartrate de potasse, purgatif, et les alcaloïdes qui sont mis en liberté.

BOLS DE HAUTESIERCK.

Quinquina.	24 grammes.
Kermès	30 centigrammes.
Scille.	2 ,50
Esprit de sel ammoniac	4 grammes.
Conserves de roses	q. s.

Pour 12 bols, quatre par jour.

BOL FÉBRIFUGE.

Quinquina.	34 grammes.
Tartre stibié.	35 centigrammes.

AUTRE FORMULE.

Sel ammoniac. . . . . }	ââ 1 gramme.
Carbonate d'ammoniaque. . }	
Tartre stibié	90 centigrammes.

Voici des formules d'électuaires toniques, bonnes à consulter :

Quinquina. . . . . }	ââ 25 grammes.
Conserve d'absinthe. . . . }	
— de cochléaria . . . }	
Sirop de fumeterre	q. s.

AUTRE FORMULE.

Quinquina.	64 grammes.
Diascordium	8 —
Sirop d'absinthe.	q. s.

AUTRE FORMULE.

Quinquina . . . . }	ââ 15 grammes.
Thériaque. . . . . }	
Sirop de chicorée composé. }	ââ 30 —
Miel. . . . . }	
Essence de cannelle.	quelques gouttes.

AUTRE FORMULE.

Quinquina.	ââ	24 grammes.
Ecorces d'oranges.		
Yeux d'écrevisses.		8 —
Conserves de roses rouges. .	ââ	24 grammes.
— de cynorrhodon. .		
Sirop de cachou.		q. s.

4 grammes 2 fois par jour.

ÉLECTUAIRE HYDRAGOGUE, DE RICHLER.

Poudre de quinquina	15 grammes.
Calamus aromaticus.	2 —
Oxymel scillitique.	15 —
Rob de genièvre	2 —
Eau.	q. s.

ÉLECTUAIRE DE QUARIN.

Poudre de quinquina rouge . .	32 grammes.
— de gentiane.	4 —
Chlorhydrate ammoniacal de fer sublimé.	4 —
Oxymel scillitique.	q. s.
Sirop des cinq racines. . . .	

ÉLECTUAIRE ANTICARDIALGIQUE DE DE HAEN.

Quinquina.		30 grammes.
Camphre	ââ	2 grammes.
Myrrhe.		
Sirop de têtes de pavots. . .	ââ	20 —
— de menthe		

4 grammes plusieurs fois par jour.

ÉLECTUAIRE ANTILEUCORRHÉEN DE TISSOT.

Quinquina		30 grammes.
Cachou	ââ	8 —
Mastic.		
Conserves de roses rouges. . .		90 —
— de romarin		30 —
Essence de cannelle		3 gouttes.
Sirop d'écorces d'oranges . . .		q. s.

8 grammes matin et soir.

POTION FÉBRIFUGE.

Quinquina	45	grammes.
Magnésie	24	—
Safran	1	—
Thériaque.	8	—
Vin blanc . . . . } Eau. . . . . }	380	—

A prendre en vingt-quatre heures.

POTION FÉBRIFUGE DE FRANCK.

Quinquina	30	grammes.
Crème de tartre.	10	—
Sucre.	12	—
Eau.	q. s.	

Faites bouillir, puis ajoutez :

Liqueur d'Hoffmann.	6	grammes.

POTION FÉBRIFUGE DE TURINA.

Quinquina en poudre	24	grammes.
Vinaigre . . . . } Alcool. . . . . }	ãã 32	—

Puis ajoutez :

Eau de cerises noires . . . . } — de cannelle. . . . . . . }	ãã 90	—

A prendre en trois fois.

POTION FÉBRIFUGE DE REUMANN.

Quinquina	30	grammes.
Gingembre	1	—
Vin rouge.	240	—
Sucre.	30	—

A prendre en huit heures.

POTION FÉBRIFUGE DE RADEMACHER.

Quinquina	30	grammes.
Alcool	240	—
Ether sulfurique	8	—

Toutes ces compositions ont été conçues dans la persuasion que la puissance fébrifuge du quinquina dépendait de sa propriété tonique à laquelle on a voulu donner plus de force; mais on remarquera qu'il en est plusieurs, dans lesquelles les substances auxiliaires agissent en dégageant les alcaloïdes de leurs combinaisons naturelles. Quant aux autres, elles ne peuvent être utiles que dans les cas où les alcaloïdes seuls auraient échoué.

TABLETTES DE QUINQUINA.

Poudre de quinquina	64 grammes.
— de cannelle	4 —
Sucre pulvérisé.	350 —
Mucilage de gomme adragant .	q. s.

Faire des tablettes de 1 gramme contenant chacune 10 centigrammes de poudre de quinquina.

ORBICULES DE QUINQUINA.

Saccharure de quinquina . . .	8 parties.
Mucilage de gomme arabique.	1 —

En tablettes de 1 gramme.

TABLETTES.

Quinquina	4 grammes.
Ecorces d'oranges.	15 —
Poudres aromatiques	12 —
Sucre.	32 —
Eau.	q. s.

M. Duclou, l'un des pharmaciens les plus distingués de Paris, m'avait remis, pour l'étudier, le sel provenant d'une écorce particulière de faux quinquina.

Cent dixième Expérience.

Je l'ai injecté dans la jugulaire sur un fort chien, en bon état, du poids de 11 kilogrammes, à la dose de 2 grammes en solution dans 100 grammes d'eau.

Avant l'injection, la pression moyenne était de 80 millimètres. Pendant l'injection, l'hémodynamètre marqua successivement 55, 50, 45,

40, 35 et 30 millimètres, en faisant de petites oscillations. Après l'injection, il y eut une titubation très prononcée, l'animal ne pouvait pas faire un pas sans se culbuter ; il n'avait pas beaucoup d'agitation, offrait une lourdeur oscillante semblable à celle d'un homme ivre. Dans la journée, la titubation s'est dissipée, il n'est resté que beaucoup de faiblesse. Les jours suivants, l'animal était bien portant et l'hémodynamètre était revenu à 75 millimètres.

Ce fait suffit, je pense, pour permettre d'en conclure que cette substance possède une puissance semblable à celle de la cinchonine.

Après avoir passé en revue chacune des substances que le quinquina fournit à la matière médicale, et après avoir déterminé la valeur médicamenteuse de chacune d'entre elles, il est facile de juger d'un coup d'œil quelles ressources on en peut tirer. Le quinquina contient, ainsi qu'on l'a vu, des parties tonifiantes, des parties hyposthénisantes et des parties à peu près inertes.

Si l'on veut mettre en jeu la propriété tonique ou stimulante, il faudra choisir les préparations dans lesquelles domineront les rouges cinchoniques, la matière jaune, et dans lesquelles il n'y aura qu'une petite quantité d'alcaloïde. On prescrira les infusions, les décoctions, les vins, les sirops au vin, les extraits ou la poudre de quinquina.

Si, au contraire, on recherche la propriété fébrifuge, il faudra se servir des préparations dans lesquelles se trouvent les alcaloïdes, et alors il y aura deux choses principales qui devront fixer l'attention : la solubilité et la saveur.

On devra donc choisir les sels solubles des alcaloïdes, et on les administrera sous la forme liquide. Les sulfates acides répondent à toutes les exigences. Ce sont presque les plus solubles de tous les sels. Les sels qui sont plus solubles, ou contiennent moins d'alcaloïdes, ou sont plus irréguliers dans leur composition ; la nature de l'acide n'ayant aucune influence appréciable sur l'action fébrifuge.

Quand la répugnance du malade s'oppose à l'administration des sulfates acides en raison de leur amertume ex-

trême, il faut employer les sulfates neutres, qui n'ont que peu de saveur et qui s'administrent soit en poudre, soit en suspension dans un liquide neutre, en ayant le soin de faire prendre aussitôt une boisson acide. Tous les autres sels insolubles sont complétement inutiles et n'ont aucune vertu fébrifuge particulière.

Chez les enfants et chez les personnes auxquelles on ne peut pas faire avaler ce sel en poudre, on emploie la quinine brute, qui se délaie, soit dans une conserve, soit dans un aliment mou, et qui est complétement insipide. Enfin, comme le quinquina fournit trois alcaloïdes fébrifuges, on doit les utiliser en les administrant dans la proportion de leur puissance respective, et de cette manière on pourra se passer jusqu'à nouvel ordre de tous les succédanés de l'écorce du Pérou.

DOSES AUXQUELLES IL CONVIENT DE DONNER LE QUINQUINA.

Le quinquina s'administre dans les maladies, soit comme excitant, dans le but de développer ses propriétés toniques; soit comme hyposthénisant, dans celui de tirer parti de ses qualités fébrifuges.

Lorsqu'on emploie les préparations de quinquina comme moyen de tonifier et de stimuler, soit l'estomac, soit l'économie en général, on ne prescrit ordinairement que de faibles doses, correspondant à 8 ou 10 centigrammes de bisulfate de quinine. Ainsi, lorsqu'on emploie la poudre de quinquina gris, on la donne à la dose de 4 à 8 grammes par jour, en deux prises. Cette dose contient de 8 à 12 centigrammes de cinchonine et de quinine à l'état de combinaison très peu soluble, et de 1 à 2 grammes de matières extractives toniques.

Si l'on emploie la poudre de quinquina calisaya, on n'en donne que de 2 à 4 grammes, qui contiennent de 6 à 12 centigrammes de quinine, et de 60 à 120 centigrammes de matières extractives.

Si l'on administre la teinture de quinquina gris, on la donne par doses de 1/2 gramme à 1 gramme, qui contiennent de 6 à 12 centigrammes de cinchonine libre, et 25 à 60 centigrammes de matières extractives.

Si l'on se sert du vin rouge de quinquina gris, on l'administre à la dose de 64 à 128 grammes, qui contient de 1 à 2 grammes d'extrait tonique, et une quantité presque nulle d'alcaloïde.

Si l'on emploie le sirop de quinquina gris au vin de Madère, on le donne à la dose de 32 grammes une ou deux fois par jour. Cette dose contient de 1 à 2 centigrammes d'alcaloïdes.

Enfin, si l'on emploie l'extrait mou de quinquina gris par décoction, on le donne à la dose de 4 grammes, qui contient de 6 à 8 centigrammes d'alcaloïdes, en combinaison presque insoluble.

Quand, au contraire, on emploie les préparations de quinquina comme agent d'hyposthénisation, comme fébrifuge, ces doses diffèrent beaucoup, suivant que les maladies contre lesquelles on les administre sont légères ou graves.

Lorsqu'on les donne pour combattre les fièvres intermittentes simples des climats tempérés, il faut ordinairement n'administrer que de petites doses de quinquina.

Le plus grand nombre des médecins ne se doutent pas du peu qu'il faut pour couper ces fièvres. Le quinquina s'est donné jusqu'à présent sous des formes qui prêtent si mal à l'absorption, et à des moments si peu convenables, qu'on a toujours été obligé d'en prescrire bien plus qu'il n'était nécessaire.

Ainsi, Torti (1), administrait 12 grammes de poudre de quinquina pour arrêter le premier accès : 8 avant l'accès et 4 après ; Sydenham (2), 32 grammes de poudre arrangée en électuaire ; Cullen (3), 30 grammes de poudre ; Lieu-

(1) *Therapeutice specialis*, p. 117.

(2) *Méthode pour guérir les maladies*, art. FIÈVRES INTERMITTENTES.

(3) *Éléments de médecine pratique*, t. I, p. 272, édition de 1819.

taud (1), 12 à 16 grammes; Desbois de Rochefort (2), de 16 à 32 et même à 64 grammes; Alibert (3), 8 à 12 grammes; Barbier (4), 8 à 16 grammes; Bretonneau (5), 12 à 16 grammes.

Comme les bons quinquinas contiennent à peu près 3 pour 100 d'alcaloïdes, il en résulte que ces divers auteurs donnaient une quantité de quinquina correspondant à une variante de 50 centigrammes à 1 gramme d'alcaloïde; pour arrêter un accès de fièvre intermittente simple.

A Paris, dans les climats tempérés et dans les lieux non marécageux, il suffit d'une dose de 25 à 40 centigrammes, et en moyenne de 30 centigrammes de bisulfate de quinine unie à 1 centigramme d'acétate de morphine donnée entre deux accès, pour couper net une fièvre simple et empêcher l'accès suivant d'arriver.

Si l'on emploie le sulfate de cinchonine, il suffira de 35 à 50 centigrammes.

J'ai constaté le fait un si grand nombre de fois, que c'est pour moi une chose certaine. Je n'ordonne jamais des doses plus fortes à l'hôpital de la Charité, et je réussis constamment. On peut donc regarder comme une loi, qu'en moyenne, 30 centigrammes de sulfate acide de quinine convenablement administrés, doivent suffire à prévenir l'accès futur dans une fièvre intermittente simple. On ne doit employer des doses de 40 à 50 centigrammes que dans les cas d'intermittente quotidienne, dans lesquels la durée de l'apyrexie est très courte, et dans les fièvres quartes, où elle est très prolongée. Il paraît que cette dose peut suffire même dans les pays marécageux, puisque M. Hudellet, de Bourg en Bresse (6), pays éminemment insalubre, a rapporté, dans un travail

(1) *Matière médicale*, t. I, p. 112.
(2) *Considérat. élément. de mat. médic.*, t. II, p. 149.
(3) *Éléments de thérapeutique*, t. I, p. 68, édit. de 1808.
(4) *Traité élémentaire de matière médicale*, t. I, p. 268, édit. de 1819.
(5) *Journal des connaissances médico-chirurgicales*, p. 135, année 1833.
(6) *Revue médicale française et étrangère*, décembre 1854.

sur ce sujet, que son père et lui n'administraient jamais que des doses de 25 à 40 centigrammes pour arrêter les accès de fièvre, et qu'ils ne manquaient jamais de prévenir l'accès, puis de guérir la fièvre. M. Bartella, médecin aux Maremnes, en Toscane, autre lieu très marécageux, paraît n'employer également que de petites doses.

Cette médication réunit à l'avantage de ménager la répugnance des malades et la susceptibilité de l'estomac, celui d'une grande économie qui met le fébrifuge quinique à la portée de tout le monde.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, le bisulfate ou le sulfate neutre, de quinine, de cinchonine ou de quinidine, sont les substances qu'il faut employer de préférence à toute autre.

Si, cependant, quelques circonstances particulières obligeaient à ne pas suivre cette règle générale, on pourrait avoir recours aux préparations suivantes :

Le sulfo-tartrate de quinine, de M. Bartella, qui se donne à des doses au moins doubles de celles du sulfate de quinine, parce qu'il ne contient que la moitié de son poids de ce sel : en moyenne, 70 à 90 centigrammes entre deux accès ;

Le tannate de quinine de M. Barreswill, qu'il faut donner à la dose de 1 à 2 grammes, contenant de 40 à 80 centigrammes de quinine en combinaison insoluble ;

La poudre de quinquina calisaya, qui se donne à la dose de 10 à 15 grammes, contenant environ de 30 à 45 centigrammes de quinine en combinaison peu soluble ;

Le vin blanc de quinquina calisaya, qui se donne à des doses de 64 à 128 grammes, contenant de 20 à 40 centigrammes de sel acide de quinine. Comme souvent on additionne ce vin d'une certaine quantité de laudanum de Sydenham, il est assez fébrifuge ;

La teinture de quinquina calisaya, qui se donne à la dose de 8 à 12 grammes, contenant de 24 à 36 centigrammes de quinine dissoute ;

Enfin, l'extrait mou de quinquina calisaya, qui se donne à la dose de 4 à 6 grammes, contenant de 40 à 45 centigrammes de quinine en combinaison peu soluble.

Ces diverses préparations, il faut le répéter, sont toutes fort inférieures aux sulfates d'alcaloïdes; elles sont pour la plupart très désagréables à prendre; elles ont des inconvénients notables; et, enfin, leur effet fébrifuge est aussi peu certain que celui des sulfates est sûr. Aussi, c'est en quelque sorte pour ne pas laisser de lacunes que j'ai cru devoir en faire mention, car aucune d'elles ne remplit d'indications que les sulfates d'alcaloïdes ne rempliraient pas. Il faut ajouter à ces considérations, que ces diverses préparations ne sont pas comparables à elles-mêmes. En effet, dans l'estimation de la valeur en alcaloïdes de chacune d'elles, j'ai pris pour base les meilleures espèces de quinquina; mais comme rien ne garantit l'espèce employée par les préparateurs, et comme on a vu que la richesse en alcaloïdes variait dans les écorces de 36 grammes à 20 centigrammes par kilogramme d'écorce, c'est-à-dire dans la proportion de 3,600 à 20; il en résulte qu'en employant ces composés, on n'a aucun moyen d'apprécier leur puissance.

Il n'est guère qu'un cas où il faille recourir à tout autre médicament que le sulfate de quinine, c'est celui dans lequel cette substance ayant échoué, ce qui est fort rare, la fièvre se serait montrée rebelle. Tous les auteurs recommandent alors d'avoir recours à une autre préparation.

Mais si de faibles quantités de quinquina sont capables d'opérer des modifications suffisantes pour guérir les fièvres intermittentes simples, il en faut de plus fortes pour provoquer ces mêmes modifications dans les maladies où la cause pathogénique a plus de puissance. C'est ici que j'ai besoin d'établir à quelles doses on peut et l'on doit s'élever pour obtenir ce résultat, et dans quelles limites il faut employer la médication à hautes doses. J'espère arriver à résoudre ces questions par l'induction qu'on peut légitime-

ment déduire des faits expérimentaux tirés de la pratique des hommes qui font autorité en médecine, ainsi que de celle que plus de six cents malades traités par moi me permettent d'invoquer.

Les faits expérimentaux et l'observation établissent d'une manière positive :

1° Que pour obtenir des effets permanents d'yposthénisation sur le système nerveux et sur le cœur, il faut employer des doses équivalentes au moins à 1 gramme de bisulfate de quinine en solution : or il a été bien démontré dans tout le cours de ce travail, que les effets thérapeutiques correspondaient exactement aux effets physiologiques ;

2° Qu'on ne produit que des effets passagers et peu durables avec des doses de 60 à 80 centigrammes en trois ou quatre heures, ou avec celles de 40 à 50 centigrammes en une fois ;

3° Qu'enfin l'intensité des effets d'hyposthénisation est constamment proportionnelle à la quantité de substance administrée.

Le raisonnement veut, en effet, que dans les maladies, la quantité de sang à tirer par la saignée, l'étendue de surface à rubéfier par les vésicatoires, la dose de médicament à donner, soient toujours proportionnelles à l'intensité de la maladie ; il en doit être de même à l'égard du quinquina, dont les doses doivent s'élever à mesure que l'intensité de l'état pathologique contre lequel on les administre va croissant.

La pratique des médecins les plus estimés concorde avec ces principes, car l'administration du quinquina à hautes doses date déjà de loin.

En 1714, Ramazzini (1) disait qu'à son époque plusieurs médecins voulaient faire passer pour nouvelle cette méthode, qui ne l'était pas.

(1) *Opera omnia de abusu chinæ-chinæ*, p. 218.

En 1680, Morton (1) déclare qu'on est souvent forcé de donner le quinquina à deux et trois onces par jour chez les adultes, soit en une, soit en plusieurs fois, et à la dose d'un à quatre gros chez les enfants.

En 1670, Sydenham dit : « Observandum est quo magis » febris ad continuitatem accedat, eo major corticis quan- » titas exhibenda, ita ut nonnunquam viderim hunc mor- » bum, nonnisi sesquiuncia vel unciis duabus ejusdem, » cessisse. »

En 1750, Lieutaud (2) ajoute : « Nous ne devons pas laisser ignorer que, dans les fièvres malignes, les médecins de Vienne donnent le quinquina à la dose de demi-once à une once par jour. »

En 1770, Desbois de Rochefort (3) écrit : « Lorsque le quinquina convient, il ne faut pas s'amuser avec de trop petites doses, parce qu'alors il est sans effet : c'est trop peu que d'en donner un ou deux gros, comme on fait ; il faut pousser la dose jusqu'à une et même deux onces. Beaucoup de médecins français seraient effrayés de cette dose, mais elle n'étonne point les médecins anglais, hollandais et surtout les américains. En décoction, la dose est d'une once à une once et demie par pinte, à prendre entre deux accès. Dans les gangrènes, il faut qu'il soit donné à la dose de deux, trois, quatre, cinq et même six onces par jour en décoction. Il y a des fièvres bilieuses qui deviennent très promptement putrides... Alors il faut donner le quinquina à trois onces par jour. »

Murray (4) donne des conseils semblables, assurant qu'il faut donner le quinquina par dose d'un scrupule, d'un demi-gros, et même de deux gros, toutes les heures et demie, ou toutes les deux heures.

Cet auteur cite dans son ouvrage :

(1) Morton, *De universalibus morbis acutis*, cap. VIII, p. 174-180.
(2) *Matière médicale*, t. I, p. 112.
(3) *Matière médicale*, t. I, p. 149, 153, 154.
(4) *Apparatus medicaminum*, t. I, p. 859 et seq.

1° Lind, qui faisait prendre une once de quinquina en six heures, et qui avait été jusqu'à quatorze onces en une semaine;

2° B. Rush, qui assure que dans les îles de l'Amérique on n'hésite pas à donner, dans la fièvre bilieuse putride, une demi-once de poudre de quinquina chaque demi-heure, pendant vingt-quatre heures;

3° Veryst, en Belgique, qui rapporte que dans les fièvres malignes d'automne, il donnait d'abord une once de quinquina par jour, mais que, peu à peu, il fut forcé d'augmenter la dose jusqu'à neuf et dix onces dans les trois premiers jours, à tel point qu'il y eut des malades qui en prirent vingt, quarante, et même soixante onces;

4° Werlhoff, Tralles, Rosenstein, Vandenbosh, qui donnaient une once de quinquina par jour.

Murray prétend, enfin, qu'il ne faut point s'en rapporter à Torti, qui soutenait que dans la plupart des cas, une à deux onces de quinquina suffisaient pour la cure d'une maladie.

Cullen (1) assure que les effets du quinquina ne sont puissants que lorsqu'on le donne à grande dose. On a vu, dit-il, des malades prendre en une seule fois une once et demie et même deux onces de quinquina. Leur estomac les a très bien tolérées. Selon lui, dans les fièvres quartes, il faut donner autant de quinquina que l'estomac peut en supporter.

A. Leroy (2), d'après l'exemple de Tavarès, donnait, chez les goutteux et chez les rhumatisants, deux onces de poudre de quinquina toutes les vingt-quatre heures.

Barbier, d'Amiens (3), dit, en parlant des névralgies, qu'il faut employer le quinquina à haute dose, attendu qu'il ne s'oppose au retour de cette maladie que quand il a provoqué une modification générale, et il cite à l'appui de son assertion, Lafuente qui atteste avoir sauvé beaucoup de ma-

(1) *Éléments de médecine pratique*, édit. de 1819, t. I, p. 271.

(2) *Manuel des goutteux.*

(3) *Traité de matière médicale*, t. I, p. 273.

lades de la fièvre jaune, en faisant prendre six, sept et même dix onces de quinquina en quarante-huit heures.

Boisseau (1) rappelle Syms, qui donnait ordinairement six ou sept onces de quinquina en deux jours dans les cas de fièvre intermittente pernicieuse, et il ajoute qu'on en donne ordinairement une ou deux onces par jour et même davantage.

Baumes (2) dit que dans les fièvres rémittentes des pays chauds, on se voit quelquefois forcé de prescrire le quinquina sans poids ni mesure, et d'en donner autant que l'estomac peut en supporter. Quelques praticiens pensent, dit-il, qu'on ne saurait l'ordonner à trop forte dose. Cleghorn, entre autres, veut qu'on l'emploie à la fois par la bouche, en lavement et en fomentation. En général, on en peut, selon lui, fixer la dose à une once et demie en substance, et à deux onces en décoction, dans l'intervalle souvent court de deux paroxysmes.

Colombier (3), ayant à traiter une fièvre très grave avec accidents soporeux, donna le quinquina à la dose de deux onces et demie en quelques heures, savoir, deux onces en décoction, et demi-once en poudre.

Clerc (4) voulait qu'on administrât l'extrait de quinquina depuis une demi-once jusqu'à une once, pour produire de véritables effets ; il ajoute qu'on aurait peut-être un plus grand nombre de spécifiques, si l'on employait les remèdes à la dose suffisante.

Hurtado (5), célèbre médecin espagnol, donnait une once et demie de quinquina en poudre à prendre en huit heures dans les rémittentes graves.

De Gorter (6) dit que plusieurs malades ont été guéris en

(1) Boisseau, *Pyrétologie*, p. 360.
(2) Baumes, *Traité des fièvres rémittentes*, t. II, p. 376.
(3) *Médecine militaire*, t. I, p. 310.
(4) *Histoire naturelle de l'homme malade*, t. I, p. 333.
(5) *Ann. clin. de Montpellier*, année 1816, p. 28; et Baumes, p. 337.
(6) Baumes, *id.*, *ibid.*

prenant en une fois la quantité de quinquina qui avait été prescrite pour plusieurs jours.

Maret (1), chez un enfant, donna en vingt-quatre heures une once et demie de quinquina.

Ces citations que j'ai prises dans les ouvrages les plus élémentaires, prouvent jusqu'où il a fallu porter le quinquina pour obtenir des effets suffisants.

Si maintenant on veut savoir à quelles quantités de quinine correspondent ces doses de quinquina, ce sera facile. On a vu dans le travail de MM. Bouchardat et Delondre que les quinquinas du Pérou, de l'équateur et de la Bolivie, c'est-à-dire les anciens quinquinas, donnaient de 20 à 40 grammes d'alcaloïdes par kilogramme d'écorces; et je tiens de l'un des plus habiles fabricants de sulfate de quinine, qu'on en laisse une quantité qu'on peut approximativement évaluer à 4 ou 5 grammes, qu'il ne serait pas lucratif d'extraire.

Cela fait approximativement et en moyenne de 1 gramme à 13 décigrammes de sulfate de quinine par once d'écorce de quinquina.

Il résulte de là, que dans les quantités de quinquina données par Lieutaud, Verlhoff, Tralles, Rosenstein, il y avait 13 à 14 décigrammes de sels de quinine ; que dans celles qu'ont proposées Sydenham, Desbois de Rochefort, Murray, Cullen, Leroy, Tavarès, Syms, Baumes, Boisseau, Hurtado, Maret, il y avait de 2 grammes à 27 décigrammes de ces mêmes sels ; et qu'enfin dans celles qui ont été employées par Morton, Nush, Veryst, Lafuente, Colombier, Clerc, il y en avait de 4 à 6 grammes, et dans quelques-unes 10 grammes. Il faut reconnaître que les combinaisons des alcaloïdes dans le quinquina sont loin d'avoir une solubilité égale à celle du sulfate acide de quinine, et que, nécessairement, elles ont une activité moins grande.

(1) *Gazette salutaire*, année 1782, n° 30, coll. 7.

L'introduction de la quinine dans la matière médicale n'a pas changé la manière de faire.

Ainsi M. Martinet (1), dans un voyage fait en Italie en 1821, donnait, dans les fièvres intermittentes graves de ce pays, de 12 à 15 décigrammes de sulfate de quinine par jour.

M. Bally (2), qui a si longtemps employé ce sel contre des phlegmasies et contre les maladies intermittentes, le donnait habituellement à 2 ou 4 grammes par jour.

M. le professeur Piorry (3) dit qu'il a peut-être plus de quinze mille fois donné le sulfate de quinine neutre, à des doses de 1 à 3 grammes par jour, contre des névroses, contre des névralgies, et contre des affections convulsives.

M. Hermel (4) a cité bon nombre de faits de névralgies, dans lesquels les médecins de l'Hôtel-Dieu de Paris avaient été forcés de donner de 2 à 3 grammes de ce sel par jour.

M. Maillot (5), dont la pratique n'est pas suspecte, à raison de ses opinions médicales qui sont celles de Broussais, déclare que lui et tous les médecins militaires qui pratiquent en Afrique ont été conduits à donner des doses de sulfate de quinine graduellement croissantes, et qu'en définitive il en était arrivé à donner, dans les fièvres intermittentes pernicieuses, 2 grammes de ce sel en une ou deux fois, à une heure de distance.

M. Worms, dans les mêmes circonstances, dit que les médecins ne donnent jamais moins de 1 gramme de sulfate de quinine par jour, et que, dès que la fièvre prend de la gravité, ils en donnent habituellement de 2 à 3 grammes.

D'après Giacomini (6), beaucoup de médecins italiens qui

(1) *Bibliothèque médicale.*

(2) Lacour, thèse de 1830, n° 183, *Sur le quinquina à haute dose*, et *Lancette française*, t. II, n° 77.

(3) *Traité de médecine pratique*, t. VI, p. 146.

(4) *Gazette médicale*, 1846, p. 148 et 166.

(5) *Traité des fièvres intermittentes*, p. 399.

(6) *Traité de matière médicale*, art. QUINQUINA.

administrent le sulfate de quinine contre les fièvres graves, le donnent à la dose de 2 et 3 grammes ; lui-même en a pris plusieurs fois 4 grammes dans une soirée.

Les médecins qui, dans ces dernières années, ont usé du sulfate de quinine dans la fièvre typhoïde, MM. Jadelot, Kapeler, Blanche, Broca, ont porté leurs doses à 3, 4 et 5 grammes par jour.

Il en a été de même pour les personnes qui, à l'exemple de MM. Guersant, Legroux, Baudelocque, Guérard, Blache, Dupré de Montpellier, France et d'une infinité d'autres, ont employé ce sel contre le rhumatisme aigu, et l'ont donné à la dose de 75 centigrammes à 2 grammes chez les enfants, et de 1 gramme à 3 grammes chez les adultes.

Enfin moi-même j'ai traité plus de trois cents malades, affectés de rhumatisme, soit aigu, soit chronique, ou de fièvre typhoïde, par le sulfate de quinine à des doses qui ont varié de 15 décigrammes à 3 et même 4 grammes par jour.

Je borne ici ces citations, m'en tenant aux noms qui représentent le mieux leur époque, et ne voulant pas entrer dans des recherches plus étendues, qui seraient inutiles.

Je crois pouvoir en conséquence avancer :

1° Que depuis longtemps on a pu donner avec avantage le quinquina et ses composés à des doses fort élevées, pour combattre un certain nombre de maladies, telles que les fièvres intermittentes graves, les névralgies, les névroses, les fièvres larvées, les hémorrhagies intermittentes, les fièvres rémittentes, les fièvres pseudo-continues, les fièvres graves, les fièvres typhoïdes, la fièvre jaune, la peste, la suette miliaire, les fièvres rémittentes et intermittentes graves des pays chauds, les maladies intermittentes à courtes périodes, et les affections continues non continentes, telles que le rhumatisme, la goutte, et les maladies convulsives ;

2° Que les doses ont dû et ont pu être élevées à des quantités équivalentes au chiffre de 1 à 4 grammes de sulfate de quinine par jour, et même plus.

En résumé, il est constant :

1° Qu'on n'obtient des effets thérapeutiques suffisants dans les maladies qui viennent d'être énumérées, qu'à des doses qui peuvent s'élever de 1 à 3 grammes de bisulfate de quinine par jour ;

2° Que les doses de 1 à 2 grammes suffisent dans la majorité des cas, et qu'on n'a besoin de s'élever à celles de 3 à 4 grammes que quand les premières sont insuffisantes, ou quand on combat des affections de la plus haute gravité ;

3° Que dans les maladies apyrétiques, on peut aller sans danger à 3 et 4 grammes.

C'est au tact médical qu'il est réservé de trouver entre ces limites extrêmes la dose de médicament convenable à chaque maladie et à chaque individu.

Il est néanmoins deux règles générales qui peuvent servir de guide pour conduire le médecin au milieu de ces difficultés, et le mettre à même de ne donner de quinquina que ce qui ne peut pas nuire au malade, et en même temps de lui en administrer tout ce qu'il en faut pour arrêter la maladie.

La première règle, qui est une garantie de sécurité, est importante à connaître, dans les fièvres typhoïdes, et dans les rhumatismes, où l'on peut être obligé de donner le sulfate de quinine à des doses assez élevées pendant six à huit jours. Elle consiste à fractionner les doses de manière à ne jamais donner que de très petites quantités de médicament à la fois ; à laisser un intervalle de plusieurs heures entre les prises de la journée et celles du lendemain, et enfin à n'élever que très graduellement le chiffre de ces doses. Ainsi dans le rhumatisme aigu, je ne fais jamais donner à la fois qu'une cuillerée contenant un douzième de la quantité de sulfate de quinine qui doit être prise dans la journée ; je fais mettre une heure et quelquefois deux heures d'intervalle entre chaque prise, et je laisse ordinairement dix à douze heures entre la dernière prise de la veille et la première prise du lendemain.

En se conduisant de cette manière, on peut faire supporter des doses assez élevées de sulfate de quinine, sans susciter de réaction, et l'on arrive à produire toute la sédation possible sur le système nerveux. C'est probablement pour cette raison qu'il ne m'est arrivé, dans les nombreux cas de rhumatisme aigu et de fièvre typhoïde que j'ai traités, aucun incident sérieux, bien que j'aie quelquefois porté très haut la dose du médicament.

Quand on agit autrement, et quand on fait pénétrer dans l'économie une trop grande quantité de ce sel, ou quand on le donne en une seule prise, l'encéphale et le cœur éprouvent brusquement une vive agression contre laquelle ils réagissent plus ou moins énergiquement ; de là les palpitations, l'agitation, la fièvre, quelquefois le délire et des convulsions qui forcent à suspendre la médication.

La seconde règle, dans laquelle réside la puissance du traitement et qu'il est surtout utile de suivre dans les maladies, comme les fièvres graves, les fièvres pernicieuses, où le danger est urgent et où il est nécessaire d'obtenir de la médication le plus grand effet possible, consiste à élever les doses jusqu'à l'apparition des phénomènes qui constatent l'action du médicament sur le système nerveux, la céphalalgie, les vertiges, la titubation, les bourdonnements d'oreilles. MM. Andral et Monneret ont donné le même conseil, et ont insisté sur la nécessité de la production de ces phénomènes, pour avoir la certitude d'une action suffisante sur l'encéphale. Il est clair que le degré d'intensité de ces troubles indique le moment où il faut s'arrêter.

Après avoir établi que les doses élevées de quinquina sont nécessaires, il reste à prouver qu'elles ne sont pas nécessairement toxiques.

Dès les premiers temps de l'emploi du quinquina, on a dû se préoccuper des inconvénients de son usage et des dangers de l'abus qu'on en pourrait faire. Pour juger la valeur de ces préoccupations, il faut songer qu'à l'époque à laquelle parut le quinquina, les fièvres rémittentes et inter-

mittentes passaient pour des maladies qu'on ne guérissait que très difficilement et très lentement, et qu'on ne devait traiter que par des substances évacuantes, ou douées, à ce qu'on pensait, de la propriété d'agir sur les humeurs : voyant le quinquina couper brusquement ces maladies sans susciter le moindre mouvement, et sans produire la moindre évacuation, les médecins durent naturellement se préoccuper des suites d'une action si singulière, et leur esprit mal disposé devait nécessairement donner une interprétation défavorable à tout ce qui pouvait arriver.

La chose fut portée au point qu'il se publia à Breslau un ouvrage périodique, écrit dans le but de prouver que le quinquina était une substance inefficace ou dangereuse. Kanold, son rédacteur principal, était tellement poursuivi par l'idée que cette écorce était une importation nuisible au genre humain, qu'il fit tous les efforts imaginables pour empêcher que l'usage ne s'en répandît, et que, renouvelant l'exemple de Paracelse et atteint d'une fièvre pernicieuse, il aima mieux mourir que d'avoir recours au quinquina dont ses confrères lui recommandaient l'usage, donnant ainsi un second exemple de la ténacité des préjugés dans les têtes scientifiques.

Dans ce recueil, qui s'est appelé *Collection de Breslau*, on admettait sans contrôle, exactement comme cela s'est fait depuis, tous les récits qu'on croyait défavorables au quinquina. Ainsi on trouve, dans cette publication, comme accidents succédant à l'usage de cette écorce, l'épilepsie, l'aliénation mentale, la cécité de longue durée, la surdité, un sommeil périodique, l'horreur du vin, des pertes de sang, l'expuition de crachats douceâtres, des urines verdâtres, l'envie singulière de voir une femme, la mort inopinée, etc. ; événements bien constatés et auxquels était ajouté le nom de l'observateur.

Ces imputations, tout exagérées qu'elles étaient, n'en agissaient pas moins sur l'esprit des médecins de l'époque. Le grand praticien Sydenham va jusqu'à dire dans une lettre

à Robert Brady : « Je n'ai point à me plaindre du quinquina et ne puis que me louer de l'usage que j'en fais ; mais néanmoins je me défie de lui. » Ramazzini, forcé par les succès de Torti à faire des concessions à l'égard du quinquina, ajoute : « Il faut y prendre garde, il ne chasse pas les humeurs, et même il arrête les évacuations. » L'illustre Baglivi n'était pas mieux disposé, car il assure que lorsqu'on donne le quinquina quand les humeurs sont encore crues, on cause infailliblement l'asthme ou le rhumatisme goutteux. Bonet, Lémery, Goelike, Bousquet, qui ont écrit sur les mauvais effets de ce médicament, tout en ne disant pas des choses plus précises, paraissent craindre beaucoup les suites de son action. Tout ce qu'on peut supposer après la lecture des nombreux écrits sur les dangers et sur l'abus du quinquina, se borne à donner lieu de penser qu'il s'est produit quelques phlegmasies chez des malades qui, à tort ou à raison, avaient pris ce médicament ; et l'on ne trouve, au milieu de toutes les récriminations contenues dans ces ouvrages, d'autres faits positifs : 1° que le récit, narré par Bousquet, d'une femme qui, après avoir pris deux livres de quinquina, tomba dans un état syncopal avec coma, prostration, chute de pouls et refroidissement du corps, aussitôt après chacune des dernières prises de la poudre ; 2° l'énoncé très vague de l'apparition de la paralysie d'un membre ; 3° la citation, faite par Œlscher, d'une cécité qui eut une longue durée ; 4° celle faite par Hagedorn d'un cas de surdité.

Pourtant les occasions de production des accidents ne manquaient pas : de 1670 à 1700, l'usage du quinquina était devenu de mode, tout le monde prescrivait ce médicament, tout le monde en prenait, toutes les maladies se traitaient par lui ; il était devenu une panacée, qu'on administrait sous toutes les formes et à toutes les doses. Lind déclare qu'il en avait employé quatre cent vingt livres en trois ans. Néanmoins on a vu par les citations que j'ai faites, que les hommes les plus éminents avaient usé sans inconvénients du quinquina à très haute dose.

Depuis la découverte de la quinine, M. Bally a fait usage de cet alcaloïde à dose élevée sur plus de six cents malades; M. Piorry dit l'avoir également administré plus de quinze mille fois à haute dose; un grand nombre de médecins italiens et la plupart des médecins militaires en Afrique, où ils sont obligés de prodiguer cette substance, ne citent pas d'accidents sérieux résultant de cette pratique. MM. Blache, Baudelocque, Legroux, Guérard et Monneret, n'en citent pas non plus d'importants, bien qu'ils aient souvent employé le quinquina à doses élevées. Je n'ai pas moi-même eu l'occasion d'en voir plus que ces messieurs. On a lu plus haut que Giacomini avait sans inconvénient pris chaque jour, pendant quarante-sept jours, de 3 à 4 grammes de sulfate de quinine, et que M. Favier en avait pris également jusqu'à 3 grammes par jour, dans le seul but d'expérimentation.

Dans ces dernières années, les craintes sur les accidents que pouvait provoquer l'emploi du sulfate de quinine à haute dose se sont réveillées. On a prétendu que les doses de 1 à 4 grammes de sulfate de quinine, étant mortelles pour les animaux, devaient l'être également pour l'homme. MM. Devergie et Anglada avaient pourtant établi que si l'on pouvait, en toxicologie générale, établir pour les doses toxiques quelques rapports entre l'homme et les animaux, ces rapports n'existaient pas pour les substances qui agissent sur la puissance nerveuse. Aussi Giacomini et Desiderio s'étaient-ils bien gardés, après avoir expérimenté sur les lapins, de conclure pour la dose, de cet animal à l'homme.

M. Mêlier (1) a usé de moins de réserve. Après avoir fait donner à six chiens, dont plusieurs étaient déjà fatigués par des expériences précédentes auxquelles ils avaient servi, de 1 à 6 grammes de sulfate de quinine en solution par fractions, et de manière à imiter, dit-il, ce qui s'était fait dans l'administration de ce sel contre le rhumatisme (imi-

(1) *Mémoires de l'Académie de médecine*, t. X.

tation impossible, attendu qu'on ne peut pas lier et délier douze fois dans une journée l'œsophage d'un animal, pour y injecter chaque fois du liquide); tous les animaux étant morts en vingt-quatre heures, ceux qui n'avaient pris que 1 gramme, comme ceux qui en avaient pris 6, excepté un seul qui, dit-il, a dû vomir. M. Mêlier en a conclu qu'à haute dose, le sulfate de quinine était dangereux pour l'homme. Il est évident que ces expériences prouvent trop pour pouvoir prouver quelque chose. Si les chiens ont succombé après 1 gramme de sulfate de quinine comme après 6, c'est que ce sel, comme l'a dit M. le professeur Piorry (1), ne convient point aux chiens, et l'on n'en peut pas tirer d'autres conclusions.

J'ai néanmoins voulu répéter ces expériences : seulement j'ai placé dans l'œsophage incisé un bout de sonde à demeure, afin de pouvoir réellement donner ce sel à doses fractionnées, sans être obligé, comme je suppose que le faisait M. Mêlier, de serrer et de desserrer à chaque fois la ligature de l'œsophage. La sonde restait bouchée. Sur onze chiens (expériences 113ᵉ, 114ᵉ, 115ᵉ, 116ᵉ, 117ᵉ, 118ᵉ, 119ᵉ, 120ᵉ, 35ᵉ, 36ᵉ, 37ᵉ) qui prirent de 2 à 6 grammes de sulfate de quinine dissous dans 120 grammes d'eau, un seul survécut, tous les autres périrent, le plus grand nombre au bout de vingt-quatre heures, et quelques-uns seulement au bout de trois ou quatre jours, un peu plus tard que dans les expériences de M. Mêlier.

Mais si au lieu d'inciser et de lier l'œsophage, comme cela s'était fait dans toutes les expériences précédentes, et de pratiquer ainsi une opération qui fatigue beaucoup les animaux, qui provoque chez eux des efforts inouïs pour vomir, et les empêche de boire ; si, dis-je, on se borne, comme le faisait Orfila, à diriger l'injection dans l'œsophage, au moyen d'une sonde introduite par les narines, alors les résultats sont très différents.

(1) *Traité de médecine pratique*, t. VI, p. 143.

Sur huit chiens, pesant de 15 à 20 kilogrammes, j'ai administré de 60 centigrammes à 14 grammes de sulfate de quinine en solution, soit en une seule fois, soit en plusieurs fois : un seul a fini par succomber au bout de plusieurs jours ; on s'est bien assuré qu'aucun d'eux n'avait vomi.

31e	expérience,	14 grammes.	77e	expérience,	1 gramme.
30e	—	2gr.,50	76e	—	1 —
121e	—	3 grammes.	74e	—	0gr.,60
122e	—	9 —	75e	—	0gr.,60

Ces animaux avaient été plus ou moins malades, mais à la fin ils s'étaient rétablis.

J'ai voulu faire une sorte de contre-épreuve. On sait, d'après les recherches de M. Martin-Solon, que l'azotate de potasse peut s'administrer sans inconvénients à des doses de 15 à 50 grammes par jour.

Or sur six chiens forts et en bon état, j'ai injecté dans l'œsophage incisé, puis lié, des solutions qui ont varié de 2 à 6 grammes d'azotate de potasse dans 100 grammes d'eau. L'injection se faisait par doses fractionnées, avec les mêmes précautions que pour le sulfate de quinine : tous ces animaux, excepté un seul, sont morts dans un laps de temps qui a varié de douze à vingt-quatre heures, comme après le sulfate (expériences 123e, 124e, 125e, 126e, 127e et 128e).

On peut conclure de là, que ces sortes d'expériences ne prouvent absolument rien relativement à la dose à laquelle ces substances sont dangereuses pour l'homme, et que les seuls faits probants sont ceux qui ont été observés sur lui.

Or voici les seuls faits connus jusqu'au moment où j'ai entrepris mes travaux sur le quinquina :

1° Giacomini (1) a donné l'observation d'un homme qui, par erreur, avait avalé d'un seul trait 12 grammes de sulfate de quinine suspendus dans un verre d'eau. Il y eut, ainsi qu'on l'a vu, des phénomènes très prononcés d'hypo-

(1) *Annales d'Omodei*, déjà désignées.

sthénisation du cœur et du système nerveux; on les combattit par les excitants, et la personne se rétablit.

2° Desiderio, de Venise (1), a parlé d'une dame qui prit 22 grammes de ce même sel, fut traitée par la saignée, et guérit également.

3° M. le professeur Trousseau (2) a fait connaître: 1° l'histoire d'une religieuse de Tours, à laquelle on avait fait prendre 14 décigrammes de sulfate de quinine en une seule fois, et qui en fut quitte pour des troubles de l'encéphale et pour un délire passager; 2° celle d'un militaire qui en prit de la même manière 3 grammes, qui eut les mêmes accidents, et qui guérit aussi très promptement.

4° M. Guersant (3) a cité le fait d'une dame à laquelle son mari, médecin et monomaniaque, en avait fait prendre 41 grammes en quelques jours, et qui perdit momentanément la vue, l'ouïe, la parole, se refroidit comme un cadavre, ce qui néanmoins ne l'empêcha pas de se rétablir.

Il n'existe, à ma connaissance, de fait avéré d'intoxication suivie de mort que celui de ce médecin aliéné, dont il vient d'être fait mention, lequel, pour se guérir d'une petite fièvre, s'administra lui-même l'énorme dose de 220 grammes de sulfate de quinine en dix à douze jours, et qui finit par succomber à la prostration dans laquelle il était tombé.

Depuis la publication des travaux sur l'emploi du sulfate de quinine à haute dose dans le rhumatisme et dans la fièvre typhoïde, et nonobstant le mémoire de M. Mélier, l'usage de cette médication s'est fort répandu, et l'on peut assurer qu'il est peu de médecins qui n'y aient pris part. Nécessairement les occasions où les sels qu'on tire du quinquina se sont montrés nuisibles ont dû être mises en évidence, et l'on est maintenant bien fixé sur le degré de puissance toxique que peuvent avoir des quantités de sulfate de quinine portées à 1 ou 2 grammes, et quelquefois plus,

(1) *Revue médicale.*

(2) *Traité de thérapeutique*, art. QUINQUINA.

(3) *Dictionnaire de médecine*, art. QUININE.

dans les vingt-quatre heures. On a pu constater la vérité de ce que disait Torti, que le quinquina déterminait des accidents, non en raison de sa quantité, mais en raison de son administration intempestive.

Les accidents qu'on a vus se produire sont de trois sortes.

Les uns, qui sont les plus graves de tous, sont des lésions de l'encéphale avec excitation, telles que la méningite, les convulsions et le délire aigu. Et comme on l'a vu plus haut, ces accidents, quand ils sont bien réellement dus au sulfate de quinine, sont venus ordinairement, ou de ce qu'on a fait prendre ce sel trop brusquement, ou de ce qu'il y avait une prédisposition à l'excitation cérébrale, ou bien enfin de la coexistence de maladies avec irritation des organes encéphaliques.

Les seconds, qui sont beaucoup moins dangereux, sont les affaiblissements de la vue et de l'ouïe portés, dit-on, pour ce dernier sens jusqu'à la surdité complète.

Ces accidents, dont les uns n'ont lieu que sur des personnes affligées d'une débilité spéciale de la vue, sont très rares, on n'en cite que quelques exemples ; et les autres, qui ont eu lieu dans des circonstances restées inconnues, sont également très rares et dans la proportion de 1 sur 400,000, dit-on.

Les troisièmes, qui sont les plus rares de tous, sont les faits d'hyposthénisation du cœur. Dans ces cas, l'observation a constaté que les phénomènes syncopaux et les accidents de stase du sang dans les gros vaisseaux, tout inquiétants qu'ils paraissent être, ont toujours cédé très promptement et n'ont jamais eu d'issue grave. Ils se sont toujours produits parce qu'on avait fait prendre de trop fortes quantités de sulfate de quinine à la fois.

Quant aux autres troubles, tels que la céphalalgie, l'épigastralgie, les vertiges et les accidents d'irritation gastrique, ils ne sont point particuliers à l'emploi du sulfate de quinine à hautes doses, n'ont aucune importance et peuvent être toujours victorieusement combattus.

Aussi le sulfate de quinine peut être porté sans aucun danger, en prenant toutes les précautions qui seront indiquées plus loin, à la dose de 1 à 2 grammes par jour dans les maladies où il n'y a pas péril, et à la dose de 3 et 4 grammes dans celles qui, comme les pyrexies graves, les fièvres intermittentes pernicieuses, font courir un danger très grand, ou dans les maladies apyrétiques, quelle que soit leur nature.

Ainsi, pour me résumer, je dirai :

Dans les fièvres intermittentes des climats chauds, il faut donner le sulfate de quinine à la dose de 1 gramme entre deux accès.

Dans les rémittentes graves, il faut aller de 1 à 3 grammes également entre deux accès.

Dans les fièvres intermittentes pernicieuses, la dose doit être de 2 à 4 grammes entre deux accès.

Dans les fièvres pseudo-continues des pays chauds, dans les pyrexies, telles que la fièvre jaune, la peste, la fièvre typhoïde, il faut les donner de 2 à 4 grammes par jour.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, il convient de donner au moins 2 grammes et de tenter d'aller jusqu'à 3 grammes.

Dans les hémorrhagies, les névralgies et les névroses intermittentes, il faut aller également de 2 à 4 grammes entre deux accès.

Enfin, dans les cas où l'on veut entraver un travail imminent de suppuration, on doit donner des doses de 2 à 3 grammes par jour.

MOMENT OU L'ON DOIT DONNER LE QUINQUINA, ET MANIÈRE DE L'ADMINISTRER.

Les préparations de quinquina s'administrent à des moments et suivant des modes qui diffèrent selon le but que l'on veut atteindre, c'est-à-dire suivant que l'on veut tirer parti de leurs propriétés toniques, ou suivant qu'on veut mettre en jeu leurs qualités hyposthénisantes :

1° Quand on veut administrer le quinquina dans la vue

de solliciter l'action du tube digestif ou de donner du ton à l'économie, on l'administre une ou deux fois par jour, et chaque fois en une seule prise. Si l'on veut stimuler le tube digestif, on donne les prises de sulfate de quinine ou de quinquina, seules ou mêlées à des substances amères, avant les repas. Si l'on veut se borner à tonifier l'organisation, la prise s'en fait ordinairement le matin et le soir. C'est de cette manière que se donnent les sirops au vin, le vin, les extraits mou ou sec de quinquina.

2° Si l'on veut, au contraire, tirer parti des propriétés hyposthénisantes, la manière de se conduire diffère selon que la maladie est intermittente ou qu'elle est continue.

Mais, avant d'entrer dans cette étude, il faut éclairer un point important : celui de savoir si le quinquina doit être administré en une seule fois, ou s'il doit l'être par doses fractionnées.

Dans les premiers temps de l'emploi du quinquina, il était d'usage, d'après la formule romaine, de donner en une seule fois toute la quantité qu'on en voulait faire prendre entre deux accès. L'Anglais Talbot modifia cette pratique; il faisait prendre cette substance en quatre fois, et de cette manière il guérissait des fièvres qui avaient été manquées par d'autres médecins.

Comme le remède de ce célèbre empirique a joui d'une grande vogue, et a servi à constater en France la vertu fébrifuge du quinquina, on ne sera pas fâché de le connaître (1).

Talbot, pour guérir une fièvre intermittente, employait successivement trois sortes de préparations de quinquina.

La première s'administrait par doses de 5 à 6 onces, toutes les trois heures, à partir de la fin d'un accès, jusqu'à ce qu'un accès eût manqué. Elle s'obtenait de la manière suivante :

Prenez une livre de bon quinquina subtilement pulvérisé,

(1) De Blegny, *Le remède anglais pour la guérison des fièvres*. Paris, 1682.

arrosez-le pendant un ou deux jours avec du suc d'anis ou du suc de persil; puis, mettez dans un vase avec 15 pintes de vin rouge, et laissez macérer pendant huit jours, après quoi vous passez et vous mettez en bouteille.

Une fois l'accès arrêté, il substituait une seconde préparation à la première; elle s'administrait également à la dose de 6 onces matin et soir pendant huit jours. En voici la formule :

Prenez le marc résidu de la première macération, ajoutez-y une demi-livre de poudre de quinquina bien pulvérisé, puis ajoutez 15 pintes de vin rouge; laissez macérer pendant dix jours, puis filtrez.

Enfin, au bout de ces huit jours, il donnait la troisième préparation, qui se prenait également à la dose de 6 onces, une fois tous les deux jours d'abord, puis tous les trois jours pendant quinze jours.

Cette troisième préparation se faisait avec le marc de la seconde, à laquelle on ajoutait 15 pintes de vin rouge. On laissait macérer pendant dix jours.

Le traitement durait en tout au moins vingt-cinq à trente jours; on consommait 8 à 10 litres de vin de quinquina, et l'on prenait la matière active de 200 grammes de quinquina.

L'expérimentation confirme de la manière la plus frappante la nécessité de faire durer l'administration pendant plusieurs heures. L'action du sulfate de quinine est bien plus puissante, quand ce sel est donné d'une manière continue, que quand il est pris en une seule fois. Ainsi, tous les animaux auxquels j'ai fait prendre le sulfate de quinine d'une manière continue sont morts, à l'exception de deux sur dix-sept.

Au contraire, dans quatre expériences, deux fois (expériences 31[e], 121[e]), 2 et 3 grammes de sulfate de quinine avaient été introduits en une seule fois dans l'estomac par les narines au moyen de la sonde, et les animaux avaient résisté. Deux autres fois (expériences 37[e] et 76[e]), 3 et

4 grammes de ce même sel avaient été introduits à la fois par une incision à l'œsophage : les animaux avaient éprouvé une forte titubation et beaucoup de trouble, mais cela s'était dissipé et n'avait laissé que les suites de la ligature de l'œsophage. Enfin, dans tous les cas où le sulfate de quinine, injecté dans les veines, n'a pas fait périr l'animal pendant l'expérience, comme l'introduction du sel se faisait en une fois, constamment l'animal se rétablissait.

Chez l'homme, les choses se passent de la même manière. Ainsi on a vu les personnes empoisonnées, résister toutes les fois qu'elles avaient avalé le sel de quinine en une seule prise, quelle qu'en fût la dose.

J'ai constaté, comme on l'a vu, que les malades qui prennent le sulfate de quinine à doses fractionnées, durant dix à douze heures, éprouvaient des troubles dans les fonctions des organes encéphaliques, durant huit à dix heures, pour une dose de 1 gramme, tandis que ceux qui prennent ce sel en une fois n'éprouvent du dérangement que pendant deux ou trois heures au plus.

Ainsi, il faut toujours donner le sulfate de quinine pendant un certain nombre d'heures, pour que ses effets aient quelque permanence; mais il ne faut pas que les doses soient données à des intervalles assez éloignés les uns des autres, pour rendre ces effets discontinus. Comme on sait que des quantités de 15 centigrammes de sulfate de quinine produisent une céphalalgie ou des vertiges pendant au moins une demi-heure, on peut donner le sulfate de quinine à des intervalles d'une heure. Pour les fièvres intermittentes simples, où les doses élevées ne sont pas nécessaires, et où celles de 30 à 40 centigrammes suffisent, il faut donner 5 à 6 centigrammes chaque heure, et faire durer l'administration pendant cinq à six heures. Si l'on mettait de plus grands intervalles, ou si les fractions du sel étaient plus faibles, on s'exposerait à avoir des effets discontinus. C'était la pratique de Torti, de Sydenham et de M. Bretonneau.

S'il est convenable de donner le sulfate de quinine par

fractions quand on n'emploie que les petites doses, à plus forte raison, faut-il suivre cette manière de faire, quand on donne ce sel à doses élevées.

Dans ces cas, il faut en faire durer l'administration pendant dix à douze heures, en faisant prendre une dose toutes les heures. On produit de cette manière un effet régulier, constant et profond ; de plus, on ne s'expose jamais à avoir des accidents sérieux, puisqu'on n'administre jamais que des fractions de 10 à 20 et au plus 30 centigrammes toutes les heures.

Ainsi, règle générale, pour les petites doses de sulfate de quinine qu'il faut donner pour les affections intermittentes, l'administration en doit durer de cinq à six heures, et pour les fortes doses à faire prendre dans les maladies autres que les fièvres intermittentes, elle doit durer dix à douze heures.

Après avoir constaté que le quinquina comme fébrifuge doit toujours être donné en plusieurs prises, on peut entrer dans l'examen de la manière suivant laquelle on doit en conduire l'administration dans les diverses maladies.

Je commence par les maladies intermittentes.

La pratique médicale s'est partagée entre trois méthodes générales d'administrer le quinquina dans ces maladies, savoir : entre la méthode dite romaine, qui voulait que l'écorce du Pérou fût administrée le plus loin possible de l'accès à arrêter ; entre la méthode de Sydenham, laquelle ne réclamait qu'un intervalle de durée moyenne, et la méthode dite de Home, qui conseillait de donner le fébrifuge aussi près que possible de l'accès futur.

Torti, préoccupé de l'idée que le quinquina avait besoin de pénétrer dans les porosités du tube digestif, pour aller y détruire le ferment de la fièvre, et ayant sur de simples hypothèses émis l'opinion qu'il fallait au moins douze heures pour que cet effet se produisît, Torti voulait qu'on commençât à donner le quinquina au moment même d'un accès, afin de laisser le plus de temps possible à l'action du re-

mède, sur l'accès subséquent; c'était aussi l'opinion de Cullen.

Il est probable que l'illustre médecin de Modène n'avait adopté cette méthode que parce qu'avant lui, on était dans l'usage, en Italie, de donner le quinquina au moment de l'accès; c'était, à ce qu'il paraît, la pratique de Frassoni, le maître de Torti. Il avait bien aperçu que par ce moyen on n'avait pas d'action sur l'accès qui suivait immédiatement, et, par conséquent, il aurait pu, puisqu'il ne voulait que gagner du temps, donner le quinquina plusieurs heures même avant cet accès; mais il est probable qu'il était à son insu dominé par l'habitude.

Avec les données que fournissent les notions présentées dans ce travail, on peut juger que les craintes de Torti étaient exagérées. Les expériences et l'observation constatent que l'absorption des sels solubles de quinine se fait à l'instant même avec de fortes doses, et que quand on donne ces sels par fractions, il faut au plus de deux à trois heures pour qu'ils soient absorbés en quantité suffisante pour déterminer l'apparition de troubles cérébraux, et, par conséquent, pour agir sur le système nerveux. Ainsi, il existe toujours entre deux accès d'une fièvre intermittente quelconque un intervalle suffisant pour faire absorber et faire agir toute la quantité de sulfate de quinine qu'on peut croire nécessaire. Il y a d'ailleurs de l'inconvénient à introduire dans l'économie un médicament à effet général hyposthénisant et à effet local excitant, au moment de l'invasion d'un frisson et peu de temps avant le développement de la chaleur fébrile. Torti lui-même avoue que, dans ces cas, le paroxysme était plus violent et plus douloureux pour le malade. Sydenham rapporte, dans une lettre à Robert Brady, qu'il était mort à Londres deux malades auxquels on avait donné le quinquina au moment même de l'accès. Aussi la méthode de Torti ne doit être suivie que dans les cas de fièvre rémittente à courtes rémissions, et dans les intermittentes pernicieuses à courtes périodes, dans lesquelles il faut pourvoir au plus pressé.

Quant à la troisième méthode, une expérience de Home en avait déterminé la valeur d'une manière péremptoire. Ce médecin avait fait prendre à douze fébricitants la même dose de quinquina. Huit d'entre eux l'avaient prise peu de temps avant le frisson d'un accès, et chez tous l'accès suivant avait reparu comme de coutume. Les quatre autres l'avaient prise, au contraire, aussitôt la fin de l'accès ; chez eux, la fièvre fut arrêtée, et l'accès suivant manqua.

Ce résultat assez net n'a pourtant point semblé suffisamment démonstratif à quelques personnes, puisque l'on trouve dans la *Gazette médicale*, année 1851, page 12, que le docteur Pfeufer, de Berlin, ayant donné le sulfate de quinine à la dose de 50 centigrammes, quelques heures avant l'accès, chez trente-quatre fiévreux, la fièvre ne fut pas coupée au premier accès chez vingt d'entre eux, mais que chez tous le deuxième accès avait manqué (1).

M. Bartella, de Florence, après avoir également administré, comme on l'a vu, le tartro-sulfate de quinine peu avant l'accès, n'a pas été plus heureux. On lit dans son compte rendu, cité plus haut, qu'il n'a pu, même avec d'assez fortes doses, arrêter la fièvre au premier accès que chez un tiers de ces malades.

J'ai moi-même voulu constater l'exactitude de ces récits, et, comme on va le voir plus bas, j'ai obtenu exactement les mêmes résultats.

On lit dans le *Dictionnaire de médecine* en quinze volumes, article QUINQUINA, que Richter vantait l'écorce du Pérou administrée pendant l'accès. Il donnait le premier quart de la dose totale deux heures avant le frisson, le second au moment même du frisson, le troisième pendant la période de chaleur, et le quatrième pendant celle de la sueur. Il paraît avoir toujours réussi sur les deux cents malades traités de cette manière, mais on ne dit pas après combien d'accès la fièvre a été coupée.

M. Bartella a imité cette pratique et a également réussi ;

(1) *Gazette médicale*, décembre 1850

mais, seulement au second ou au troisième accès, et quelquefois il a fallu s'y prendre autrement ou employer de très fortes doses. Richter n'ayant pas été aussi explicite, il est impossible de savoir si sa réussite est analogue à celle de M. Bartella.

Cette méthode peut être considérée comme une simple variante de celle de Torti. Ses résultats indiquent qu'elle est mauvaise et qu'elle doit être complétement rejetée.

La méthode de Sydenham et de Morton, dans laquelle on commence à administrer le quinquina seulement après que l'accès précurseur de celui qu'on veut arrêter a cessé, et que le malade est complétement remis de cet accès, a pour elle la sanction des meilleurs praticiens; c'est elle qui est le plus généralement suivie.

Cependant, même en suivant les vues de l'Hippocrate anglais, il subsiste encore infiniment de vague et d'arbitraire, parce que rien n'est fixé. Ainsi les uns, dominés par les appréhensions de Torti, veulent que le quinquina soit donné le plus loin possible de l'accès futur, afin que l'absorption en soit complète, et ils commencent par donner les doses les plus fortes, la première, par exemple, comprenant à elle seule la moitié de la dose qui doit être administrée entre deux accès. Les autres, à l'exemple de Sydenham, moins préoccupés de la crainte d'une absorption incomplète et appréhendant que l'effet du médicament ne fût dissipé au moment de l'arrivée de l'accès de fièvre, prétendent qu'on ne doit commencer à faire prendre le quinquina que vers le milieu de l'apyrexie, et plusieurs d'entre eux débutent par les doses les plus faibles, puis ils vont graduellement en augmentant.

Du reste, dans l'une et dans l'autre méthode on est fort embarrassé, quand il s'agit des fièvres quartes; car on ne sait si l'on doit donner le quinquina durant les deux jours d'apyrexie et s'exposer à administrer une quantité de médicament double de celle qui est nécessaire, ou s'il ne faut prescrire cette administration que pendant l'un de ces

deux jours, et s'exposer à faire une médication insuffisante.

A présent qu'il existe des données positives sur la rapidité de l'absorption des sels de quinine et sur celle de leur action sur le système nerveux, on peut arriver à un mode d'administration plus précis; ce qui constitue un quatrième mode d'administration du fébrifuge.

La conduite à tenir variera suivant que le médecin aura devant lui l'espace suffisant pour laisser au sulfate de quinine le temps de développer graduellement toute son action, ou suivant que cet espace manquera.

Dans les fièvres intermittentes simples, où l'intervalle apyrétique qui sépare deux accès est toujours assez grand, le but de la thérapeutique doit être de produire le plus grand effet fébrifuge possible, avec la plus petite dose possible de sulfate de quinine: économie et sûreté, voilà les deux points sur lesquels doit se baser le traitement de ces maladies.

Il fallait commencer par déterminer la dose minimum d'alcaloïde tout juste suffisante pour arrêter un accès de fièvre. Pour cela j'ai choisi la préparation la plus puissante, le bisulfate de quinine; je l'ai mise sous la forme où il a été constaté que l'absorption s'en faisait le mieux, c'est-à-dire que le sel acide a été dissous à l'aide de quelques gouttes d'eau de Rabel dans un julep de 120 grammes d'eau sucrée, et pour rendre la médication plus puissante, j'y ai ajouté 1 centigramme d'acétate de morphine. Enfin, pour que l'effet fébrifuge ne fût point fugace et eût une certaine tenue, j'ai suivi l'indication tracée par l'expérience: la potion a été administrée par fractions d'un cinquième, qu'on donnait toutes les heures pendant cinq heures.

En agissant avec ces précautions, j'ai constaté qu'une dose de 25 à 30 centigrammes de bisulfate de quinine était suffisante.

Feu Husson et M. Magendie, tous deux anciens médecins de l'Hôtel-Dieu, avaient aussi constaté que ces doses étaient suffisantes.

Il ne s'agissait plus que de rechercher le moment de

l'apyrexie, où la potion fébrifuge doit être donnée pour produire son maximum d'effet.

1° Or, quand la potion fébrifuge a été administrée de manière que la dernière dose fût prise presque au moment de l'invasion de l'accès, très rarement cet accès a été modifié.

2° Quand j'ai laissé un intervalle de quatre à huit heures entre la dernière prise et l'heure présumée de l'accès, l'accès a manqué dans la moitié des cas, et la fièvre a été coupée. Dans l'autre moitié, les choses se passèrent d'une manière différente : tantôt le premier accès avait été modifié, il avait été plus faible, ou bien il était arrivé plus tard que de coutume ; tantôt cet accès n'avait pas été modifié d'une manière apparente ; mais, chose remarquable et qui s'accorde avec les observations de M. Pfeufer, quoi qu'il fût arrivé à ce premier accès, dès le lendemain la tuméfaction de la rate commençait à diminuer d'une manière sensible, et, à de rares exceptions près, l'accès suivant avait manqué, quoique je n'eusse pas fait prendre de nouveau fébrifuge.

3° Lorsque la potion fébrifuge a été donnée de manière à laisser un intervalle de douze heures entre la dernière prise et l'heure de l'arrivée de l'accès, presque toujours cet accès avait manqué, et dans les cas où il avait eu lieu, l'accès suivant avait manqué.

4° Quand j'ai laissé un intervalle de quatorze à seize heures entre la dernière prise et l'accès, constamment celui-ci a été arrêté et la fièvre a été coupée.

5° Enfin, j'ai voulu laisser un intervalle de seize à trente heures, et l'effet fébrifuge a été constant. Je dois dire que les faits dans lesquels j'ai laissé un pareil intervalle ont été peu nombreux, et que j'ai moins de confiance dans l'administration du sulfate de quinine avec un laps de trente heures qu'avec un laps de quinze heures. On lit, en effet, que Cullen avait observé que, dans la fièvre quarte, une dose donnée durant le premier jour de l'intermission agissait moins qu'une dose de moitié moindre, administrée dans le second jour. De leur côté, Nysten et Schwilgué prétendent

que, quand l'intermission est longue, et qu'il n'est pas nécessaire de donner beaucoup de quinquina, il faut le donner pas trop longtemps avant l'accès qu'on veut arrêter. Les expériences sur les animaux prouvent aussi qu'au bout d'un certain temps, l'influence des sels de quinine diminue rapidement.

Les fièvres sur lesquelles j'ai expérimenté offraient tous les types, depuis le quotidien jusqu'au type quarte ; les malades avaient tous, du plus au moins, la cachexie fébrile; chez la bonne moitié d'entre eux, la rate tuméfiée débordait les fausses côtes. La plupart étaient des gens atteints de récidives de fièvres contractées, soit en Afrique, soit dans les régions marécageuses de la France, et plusieurs avaient été déjà traités sans succès par des doses assez élevées de sulfate de quinine.

Il est donc bien évident que la puissance fébrifuge de la quinine peut se développer cinq à six heures après son administration et durer au moins quarante-huit heures.

J'ai constamment employé cette méthode d'administration du sulfate de quinine depuis six ans, en variant les intervalles, et les résultats ont toujours été les mêmes que ceux que je viens d'exposer. De sorte que je suis bien fixé, et que je regarde comme certain que l'intervalle de quinze heures entre la dernière prise de la quinine et l'arrivée de l'accès est le meilleur de tous, et que c'est celui qu'il faut adopter de préférence à tout autre.

Comme il est d'observation bien certaine que le frisson des fièvres intermittentes simples provoquées si souvent par le cathétérisme a lieu quelquefois au bout de quatre heures, et, le plus ordinairement, au bout de six à huit heures après cette opération, on est fondé à évaluer à six ou huit heures avant l'accès, terme moyen, le moment où commence le molimen fébrile. On peut déduire de ce fait la conséquence suivante: que pour arrêter un accès de fièvre, le mieux est de faire tomber le maximum d'hyposthénisation avant que le molimen fébrile ait commencé à se faire,

et que le médecin doit s'arranger pour que l'hyposthénisation soit bien établie avant que ce travail fébrile ait commencé.

Pourquoi faut-il six à sept heures, quand on emploie de petites doses de sel de quinine, pour que l'hyposthénisation s'établisse, puisque le sulfate de quinine est absorbé et porté vers les organes de manière à y produire des effets appréciables au bout d'une demi-heure à une heure au plus. Il est probable que, pour être utile, l'hyposthénisation doit s'établir, non pas seulement sur les centres nerveux encéphaliques, mais encore sur leurs principales divisions, telles que les divisions nerveuses splanchniques sur lesquelles j'ai constaté que la quinine agissait si puissamment. Or, si les doses sont faibles, leur action est plus lente, il faut un certain temps pour qu'elles agissent sur ces parties, où la circulation ne les porte pas aussi directement qu'à l'encéphale et à la moelle épinière.

Ainsi, règle générale, en administrant le bisulfate de quinine en potion dans un véhicule acide, pris par cinquième, un cinquième toutes les heures, en laissant un intervalle de quinze heures entre la dernière prise et l'heure présumée de l'arrivée de l'accès, on est certain de prévenir ce premier accès au moyen de 25 à 30 centigrammes de sulfate de quinine.

Par conséquent, les fièvres quartes, les tierces, laissant entre leurs accès un intervalle d'apyrexie de plus de vingt heures, on aura toujours le temps suffisant pour suivre la médication. Dans les fièvres quotidiennes, l'accès ne durant ordinairement que cinq à six heures, il restera encore dix-huit à dix-neuf heures pour prendre le sulfate de quinine, et ce temps sera à la rigueur suffisant.

Ainsi, toutes les fièvres simples peuvent être traitées de cette manière ; je n'ai pas besoin d'insister sur les avantages d'une méthode qui permet de n'employer qu'une très petite quantité d'un médicament cher et fort désagréable à prendre.

Mais, quand la maladie intermittente a de l'intensité, ou quand elle ne laisse pas le temps suffisant que pour des quantités ordinaires d'alcaloïdes puissent développer leur action, la conduite à tenir sera différente.

Il ne s'agit plus, dans ces cas, de viser à l'économie ou au ménagement de la susceptibilité des malades, il faut voir à prévenir l'accès dont l'arrivée menace la vie, et, pour cela, comme le temps suffisant pour que les doses ordinaires puissent développer leur action manque, il faut y suppléer en augmentant la quantité du médicament.

L'expérimentation et l'observation ayant constaté qu'avec des doses élevées, l'absorption de l'alcaloïde mettait d'un quart d'heure à une demi-heure à se faire, et que l'action sur le système nerveux était très prononcée au bout d'une heure au plus après leur ingestion, il faut, dans ces cas graves, administrer des doses élevées; et alors il suffit d'un intervalle de cinq à six heures entre deux accès, pour avoir la certitude qu'on aura eu le temps suffisant à produire un effet fébrifuge.

Le médecin se trouve donc à même de parer à toutes les éventualités; seulement, moins il aura de temps devant lui, plus il devra élever les doses d'alcaloïde.

Ainsi, dans le traitement des doubles tierces, des doubles quartes, comme il reste des intervalles d'apyrexie d'au moins dix ou douze heures, on devra donner des doses moyennes, de 60 centigrammes à 1 gramme, en commençant aussi près que possible de l'accès qui vient de finir.

Dans les fièvres pernicieuses, où l'on n'aura plus que cinq ou six heures d'apyrexie, on devra donner des doses de 3 à 4 grammes, et alors on sera sûr de pouvoir développer la puissance du sulfate de quinine encore assez à temps pour qu'elle ait une influence suffisante sur l'accès futur.

On mettra deux ou trois heures à faire prendre le médicament, et il restera encore deux ou trois heures pour que son action se développe.

Il est bien évident que, dans ces cas, le bisulfate de qui-

nine doit être administré en solution acidulée et additionnée d'une quantité proportionnelle d'acétate de morphine.

Le traitement des affections rémittentes se trouve nécessairement simplifié par ces données. Quelque courte que soit la durée de la rémission, il serait difficile qu'on ne trouvât pas le temps de faire pénétrer le sulfate de quinine jusqu'au système nerveux, à dose suffisante pour agir assez fortement sur lui.

Les mêmes règles devront gouverner le traitement de toutes les espèces de maladies intermittentes régulières, et l'on comprendra que le maximum de l'action du sulfate de quinine devra toujours être produit sur le système nerveux, plusieurs heures avant l'attaque et jamais au moment de l'attaque elle-même.

J'arrive au mode d'administration du quinquina dans les maladies non périodiques.

Dans les maladies continues, telles que le rhumatisme, la fièvre typhoïde, les affections purulentes, etc., on devra diriger la médication autrement que dans les maladies intermittentes; il faudra chercher à provoquer dans l'économie une modification constante et permanente sans trop s'occuper du moment de la journée où on la provoquera, et pour cela on donnera les sels de quinine de manière à produire cet effet. La chose est facile, car il suffit de les donner de façon que leurs effets subsistent pendant le temps où l'on est obligé, afin de ne pas fatiguer les organes, d'interrompre la prise du médicament.

On sait que des doses de 1 gramme de sulfate de quinine et au-dessus, données par fractions d'heure en heure pendant douze heures, produisent des effets physiologiques qui durent de dix à douze heures au moins, après les dernières prises du médicament. Il suffira donc de donner le sulfate de quinine, par fractions égales, et d'une manière continue, durant une moitié de la journée, à des doses totales de 1 gramme au moins, et de suspendre la médication pendant l'autre moitié.

De cette manière, l'économie ne se trouve jamais sursaturée de quinine, puisque ce sel est éliminé à mesure qu'on l'administre, et l'effet physiologique de la dose précédente ne se surajoute pas trop à l'effet de la dose suivante; on peut ainsi porter ce sel, sans inconvénient, à des doses de 2 à 3 grammes en douze heures.

Quand on administre le sulfate de quinine dans les fièvres typhoïdes avec l'intention d'agir sur les paroxysmes souvent intenses de cette maladie, comme les paroxysmes ont ordinairement lieu dans l'après-midi, il faut l'administrer pendant la rémission, c'est-à-dire pendant une partie de la nuit. De cette manière, on n'ajoute pas l'effet excitant des premières doses du sel de quinine à l'excitation du paroxysme, et l'on obtient des effets stupéfiants très remarquables.

Le sulfate de quinine à haute dose doit, autant que possible, être donné en solution dans une potion à prendre par cuillerées.

J'ai pris le sulfate de quinine pour exemple, mais on peut produire les mêmes effets soit avec le bisulfate de quinidine administré aux mêmes doses que le bisulfate de quinine, soit avec le bisulfate de cinchonine, donné à une dose d'un tiers plus forte.

DES MÉDICATIONS ADJUVANTES OU CORRECTIVES DU QUINQUINA ET DE SES PRÉPARATIONS.

C'était une grande question que celle des adjuvants du quinquina! Quel champ pour l'imagination aidée de toute la puissance de l'inconnu! Quelle carrière pour les hypothèses! Voyez-en un exemple dans Torti. Pour lui, le quinquina tout seul est le fébrifuge de l'intermittence seulement; mais, dit-il, ajoutez-lui quelque alexipharmaque, tel que le sel ammoniac, le sel de vipère, etc., vous augmentez sa puissance et vous l'élevez au rang de fébrifuge universel.

La médecine a maintenant moins de prétention, son rôle est plus modeste; avec les idées précédemment émises sur le mode d'action du quinquina, les efforts de la thérapeutique doivent se borner à chercher à augmenter la puissance hyposthénisante de cet agent, à écarter les obstacles qui pourraient empêcher l'hyposthénisation de se faire convenablement, et enfin à prévenir les effets nuisibles que pourrait produire l'usage de cette substance.

Je ne connais guère de moyens adjuvants du quinquina que l'opium et la saignée. On a vu comment, dans les expériences, l'addition des sels de morphine augmentait la puissance stupéfiante des sels de quinine; la raison indique qu'un narcotique ajouté à un hyposthénisant doit en augmenter l'influence, et que, de plus, les deux médicaments agissant chacun sur des divisions différentes du système nerveux, l'effet général doit en être plus prononcé. L'expérience a d'ailleurs constaté, ainsi qu'on l'a vu, que la combinaison de l'opium avec le quinquina était l'une de celles qui ont pour elles et l'assentiment des plus grandes autorités en médecine, et la sanction du temps. L'opium, en effet, a été préconisé par Morgagni, Senac, Sydenham, Lind, Barthez, Audouard, etc. J'ajouterai que, dans mes expériences, j'ai constaté que l'addition de l'opium à la quinine diminuait considérablement les phénomènes d'excitation qu'on observe pendant la première période de l'action de la quinine.

Je suis dans l'usage d'ajouter constamment aux 30 ou 40 centigrammes de sulfate de quinine, que j'administre pour arrêter un accès de fièvre, de 1 à 2 centigrammes d'un sel soluble de morphine. De cette manière, il est rare que dans mes salles à l'hôpital de la Charité, j'aie besoin d'élever davantage le chiffre du sel de quinine. Je suis très convaincu que si le climat n'est point une contre-indication, l'addition de l'opium pourrait, dans les pays chauds, faire éviter aux médecins la nécessité d'employer d'aussi fortes doses de sels de quinine que celles qu'ils sont obligés de

donner. L'addition des préparations de l'acide cyanhydrique et du chloroforme me semble agir dans le même sens que l'opium, mais l'altérabilité de ces substances les rendra toujours moins sûres et moins maniables que celui-ci ; aussi ne les proposé-je que comme des succédanés qu'on pourrait employer à son défaut, ou si la constitution du malade ne se prêtait pas à son usage.

M. Hannon (1), professeur de thérapeutique à l'université de Bruxelles, recommande également comme très utile l'union de l'opium à la quinine.

Ce qui vient d'être dit de l'opium s'applique en partie aux évacuations sanguines. Les expériences sur les animaux ont constaté que, d'une part, ces évacuations les rendaient plus impressionnables aux sels de quinine, et que, d'une autre part, quand ces sels avaient déterminé les accidents d'excitation, ces accidents avaient été calmés par les pertes de sang. Il suit de là que les saignées peuvent aider l'action hyposthénisante des sels de quinine, et modifier les effets excitants qu'ils peuvent produire ; d'où il faut nécessairement conclure que, dans les cas convenables, la saignée doit être un moyen adjuvant fort utile. On comprend que dans les fièvres intermittentes simples, ainsi que dans celles qui s'accompagnent de cachexie, il serait ridicule de faire perdre un sang utile, pour donner quelques insignifiants centigrammes de sulfate de quinine de moins, et que l'avantage d'épargner à l'économie le contact de quelques centigrammes ne compenserait pas l'inconvénient grave de la perte d'un sang déjà trop peu abondant. Mais il n'en serait pas de même dans les fièvres des pays chauds, dans les rémittentes, dans les pseudo-continues et dans les fièvres pernicieuses avec signes de phlegmasie ou de congestion. Dans ces cas où l'on a, d'une part, la crainte de ne pas pouvoir donner assez de sel de quinine, à cause de l'excitation qu'il peut produire, et de l'autre, celle de l'im-

(1) *Union médicale*, 24 janvier 1852.

minence des accidents de congestion ou de phlegmasie des viscères principaux, les évacuations sanguines constituent une médication que la raison et l'expérience concourent à recommander. On sait, en effet, quels avantages en ont retirés nos médecins militaires en Afrique ; il suffit, pour cela, de consulter l'ouvrage de M. Maillot. Cette pratique a d'ailleurs pour elle l'appui de Forestus, Stahl, Hoffmann, C. Medicus, Fizes, Senac, Huxham, Quarin et Bosquillon.

Quelques circonstances particulières que je vais indiquer peuvent, en augmentant l'absorption, concourir indirectement à accroître l'action fébrifuge des doses d'alcaloïdes.

Il était autrefois d'opinion générale que les vomitifs et les purgatifs disposaient favorablement à l'efficacité du quinquina. Van Swieten, Cullen, Peyrilhe, Stoll, suivaient cette pratique, et actuellement encore beaucoup de médecins ont préalablement recours aux évacuants avant d'administrer le sulfate de quinine.

Il est évident que s'il y a quelque indication particulière, telle que la coexistence d'un embarras gastrique ou intestinal, les évacuants seront utiles pour détruire une complication; mais ils le sont encore en mettant à nu les surfaces absorbantes, et en les débarrassant de matières qui gênent l'absorption.

Néanmoins l'expérimentation montre que la totalité des voies gastriques n'est pas également modifiée par ces évacuants. Les vomitifs paraissent avoir une influence favorable sur l'absorption dans l'estomac, tandis que les purgatifs n'ont pas la même propriété, probablement parce que la membrane muqueuse de l'intestin grêle n'est pas destinée à absorber les alcaloïdes.

Ainsi sept malades, atteints de fièvre typhoïde légère, prirent chacun un vomitif d'ipécacuanha le matin, et 2 grammes de bisulfate de quinine en potion dans l'après-midi, pendant deux jours chez deux malades, et pendant un jour chez cinq de ces malades : quatre rendirent par les urines plus de la moitié du sulfate qu'ils avaient ingéré ;

trois en rendirent un peu moins. Il y eut 17 grammes de sulfate de quinine qui furent ingérés par ces sept malades, et il y en eut 9 grammes 7 centigrammes d'éliminés.

Ainsi, ces malades ont dû absorber un neuvième de plus que dans l'état ordinaire.

Cinq malades, également atteints de fièvre typhoïde, prirent des purgatifs en même temps que le sulfate de quinine; l'eau de Sedlitz était prise le matin, et le sulfate de quinine l'après-midi. Parmi eux, deux seulement rendirent un peu plus de la moitié du sulfate de quinine ingéré, et trois rendirent notablement moins que la moitié. Ces cinq malades avaient pris en tout 40 grammes de sulfate de quinine et 16 bouteilles d'eau de Sedlitz, et il y eut en tout 18 grammes 4 centigrammes d'éliminés, 2 grammes de moins que la moitié.

Enfin, deux malades prirent un vomitif et des purgatifs en même temps que le sulfate de quinine: l'un rendit beaucoup plus que la moitié et l'autre notablement moins. Ils avaient pris 18 grammes de sulfate de quinine, 2 vomitifs et 8 bouteilles d'eau de Sedlitz, et ils rendirent 9 grammes 72 centigrammes.

En résumé, il est à croire que les vomitifs peuvent augmenter la faculté absorbante, mais il paraît probable que les purgatifs n'ont pas la même influence.

L'addition des toniques peut répondre à certaines indications dans les névroses et chez les sujets anémiés. Ainsi on a proposé l'union du fer au quinquina pour combattre la cachexie paludéenne, et pour prévenir les récidives ; mais il faudra toujours, dans ces cas, savoir que si des combinaisons insolubles peuvent résulter de cette addition, il sera nécessaire, pour avoir un effet donné, d'augmenter la dose de la quinine.

Cette addition augmente en outre la puissance absorbante. J'ai administré, chez quatre malades, le sulfate de quinine en solution dans de l'eau-de-vie, afin de déterminer l'influence des toniques. Chez chacun d'eux, la quantité de sul-

fate de quinine éliminée par les urines a dépassé la moitié de la quantité ingérée.

Ainsi, chez quatre malades, il y eut en tout 38 grammes de sulfate de quinine ingérés à la dose de 1 gramme par jour, avec addition de 20 grammes d'eau-de-vie, et la quantité éliminée fut de 22 grammes 20 centigrammes, au lieu de 19 qu'elle aurait dû être.

Depuis que nous devons à la chimie d'avoir dégagé la quinine des combinaisons dans lesquelles elle se trouvait engagée dans les écorces de quinquina, toutes les additions, telles que celle du carbonate de potasse, des sels ammoniacaux, qu'on employait pour augmenter la puissance de ce fébrifuge, et qui agissaient en provoquant certaines décompositions, deviennent inutiles, et je ne fais que les noter en passant. Elles ne peuvent être utiles que quand on donne le quinquina en substance.

Les correctifs des alcaloïdes se réduisent à peu de chose, il ne reste guère qu'a prévoir l'action irritante de la quinine sur les voies gastriques et son influence stimulante sur l'encéphale.

Les recherches qui précèdent ont prouvé, je l'espère, que les sels de quinine n'étaient pas des stimulants bien dangereux pour le tube digestif; néanmoins il y a des estomacs sur lesquels ces composés déterminent une excitation, qui se traduit par de la gastralgie; il est quelques intestins dans lesquels ils causent une irritation, qui se révèle par des coliques et par de la diarrhée; enfin, il est des cas dans lesquels, malgré l'existence de phlegmasies bien constatées, on est obligé d'employer le quinquina. Il convient alors de se servir de préférence des sels à acide organique, tels que le lactate, peut-être même du tannate, ou de faire prendre les sels à acide inorganique, sous forme pulvérulente, en y adjoignant des substances gommeuses, des carbonates calcaires. De cette manière on se mettrait à l'abri de l'inconvénient qu'il y aurait à provoquer l'irritation du tube digestif.

Il n'en est pas de même de l'action sur l'encéphale, l'une

des entraves les plus grandes à la médication par le quinquina ; il n'y a d'autres moyens prophylactiques contre elle, que le fractionnement bien régulier et l'administration intelligente et soigneuse des doses, l'opium et les saignées. On a cru que certains sels, le tannate de quinine entre autres, n'exposaient point au développement des accidents cérébraux ; c'est une erreur : les sels de quinine agissent tous de la même manière, l'agent principal est l'alcaloïde, les acides auquel il est uni n'ont qu'une influence physiologique très secondaire et le plus souvent nulle. Le tannate de quinine et l'extrait mou de quinquina n'ont point de propriétés particulières, ce sont seulement des composés insolubles, dont l'action infiniment faible est en même temps très lente ; comme ils sont à peine solubles et qu'ils contiennent très peu de quinine, il en résulte qu'il n'y a qu'une très petite quantité de cette substance qui passe dans les absorbants et qui arrive aux organes. Voilà tout le secret de leur innocuité ; donnez moins de sulfate de quinine, éloignez les doses, et vous aurez le même résultat.

TEMPS PENDANT LEQUEL ON DOIT CONTINUER L'ADMINISTRATION DU QUINQUINA.

Dans le principe de l'usage du quinquina, on cessait de donner ce médicament sitôt que la fièvre avait disparu, aussi les récidives étaient fréquentes. Maintenant on en prolonge l'usage pendant un temps qui n'a rien de bien fixe.

Torti, toujours guidé par ses idées théoriques, voulait que la quantité de quinquina nécessaire pour le traitement d'une fièvre intermittente, qu'il évaluait à 2 onces, fût partagée en deux parties égales, l'une, qui était administrée en une ou deux doses, était destinée à arrêter la fièvre ; et l'autre, qui était donnée par doses d'un gros chacun des jours suivants, servait à en prévenir la récidive. Ainsi, il donnait deux à trois gros de quinquina pendant les deux ou

trois jours qui suivaient l'accès coupé, puis il suspendait le médicament pendant huit jours, et, au bout de ce temps, il rendait le quinquina pendant huit autres jours à la dose de demi-gros par jour, et enfin, après une seconde suspension de quinze jours, le convalescent reprenait encore chaque jour un gros de quinquina pendant six jours. Le traitement durait quarante jours.

Wherloff, après avoir arrêté un accès, laissait reposer le malade pendant sept jours, puis il rendait le quinquina pendant sept autres jours, et tout était fini. Si, au lieu d'une fièvre tierce, il avait affaire à une quarte, il suspendait le quinquina pendant quatorze jours, puis il le rendait le quinzième, le dix-huitième et le vingt et unième jour.

Sydenham, après la dose administrée entre les deux premiers accès, s'arrêtait sitôt que la fièvre était coupée, mais le huitième jour après la prise de la dernière dose, il recommençait sa première prescription, et quoique, en général, l'emploi deux fois répété du quinquina lui paraissait suffisant pour anéantir la fièvre, il ne croyait le malade en sûreté, que quand on avait répété la prescription une troisième et une quatrième fois. Par conséquent, cet illustre praticien employait de trois à quatre onces de quinquina pour traiter une fièvre intermittente simple.

Le fameux Talbot, dont le remède avait acquis tant de célébrité, allait bien plus loin encore, puisque, pour traiter une fièvre, il consommait une livre et demie de quinquina, huit pintes de vin, et que le traitement durait un mois.

M. Bretonneau, dont la pratique jouit d'un crédit bien mérité, suit à peu près les mêmes errements; cinq jours après l'accès coupé, il donne, en vingt-quatre heures, une dose semblable à la première (75 centigrammes de sulfate de quinine); puis huit jours après la prise de cette seconde dose, il en administre une troisième semblable, et ainsi de suite tous les huit jours pendant un mois; ce qui fait en total 4 grammes et 1/2 de sulfate de quinine, et un mois et demi

de traitement pour une fièvre simple, mais dans un climat paludéen.

Jos. Franck recommande de donner 12 décigrammes de quinquina en poudre matin et soir pendant les trois premiers jours qui suivent immédiatement l'accès coupé, puis de n'en plus donner la même dose qu'une fois tous les trois jours, et enfin de recommencer le même cycle, de manière à faire consommer de 100 à 120 grammes de quinquina.

M. Nepple prétend qu'il ne faut pas donner le quinquina d'une manière continue et qu'il vaut mieux reprendre son administration aux époques où l'on présume que la fièvre peut récidiver, époques variables à la vérité, mais qui pour les types quotidien et tierce, sont, selon lui, assez généralement fixées entre les onzième et vingt et unième jours, et pour le type quarte entre le vingtième et le trentième jour.

Enfin, il est un bon nombre d'auteurs faisant autorité qui conseillent de donner le quinquina d'une manière continue, soit tous les jours, soit tous les deux jours, en suspendant de temps en temps, pendant une durée de quinze jours à trois semaines.

Peu confiants dans l'espèce d'arbitraire et d'empirisme qu'ils voient dominer au milieu de toutes ces assertions si contradictoires, les praticiens de notre époque ont cessé de croire à ces sortes d'oracles, et chacun, dépourvu de règles solidement établies, fait comme il le croit meilleur, de sorte qu'il règne actuellement une véritable anarchie sur ce point de pratique.

On peut cependant, au moyen des données positives qu'on possède maintenant, prendre un parti fondé sur des données rationnelles.

Puisqu'il s'agit de savoir à quelles époques, et combien de temps il faut donner les doses de sulfate de quinine préservatrices des accès futurs, il est nécessaire de tenir compte des deux choses qui dominent la question : 1° des époques où les récidives de fièvre ont coutume de repa-

raître, et 2° la durée de la puissance fébrifuge d'une dose déterminée du médicament employé.

Je commence par l'examen des époques auxquelles ont lieu le plus habituellement les récidives de fièvre.

D'abord, il est évident que la fixation de ces époques n'est qu'un reste de l'ancienne doctrine des nombres de Pythagore. Hippocrate croyait avoir observé que beaucoup de fièvres aiguës se terminaient le septième jour (*Tertiana exquisita septenis ad summum circuitibus judicatur*, Aph. LIX, sect. 4), c'était le temps jugé nécessaire pour que la nature pût cuire et expulser l'humeur peccante cause de la fièvre; ceci établi il s'ensuivait selon lui, comme conséquence forcée, que la fièvre intermittente, maladie dans laquelle il y avait quelque chose à cuire et à expulser, devait se terminer au septième accès (chaque accès répondant à une journée de fièvre aiguë), aussi la fièvre intermittente devait se guérir spontanément au septième accès. Quand on avait, par une médication quelconque, arrêté un accès, et qu'au bout de quelque temps il y avait récidive, c'est qu'une partie de matière morbifique avait échappé aux remèdes (*Quæ in morbis post crisim relinquuntur, recidivas facere consueverunt*, Aph. XII, sect. 2), et comme il fallait sept jours ou sept accès pour la cuire et l'expulser, la tendance à la récidive avait lieu au septième jour, ou bien à la septième époque de paroxysme, à partir du dernier accès; mais comme la nature ne répondait pas toujours très directement aux injonctions de la philosophie pythagoricienne, il y avait des moyens de pourvoir à tout. Les maladies fébriles aiguës, toujours selon Hippocrate, ne se jugent pas constamment le septième jour, elles se jugent aussi le quatorzième, le dix-huitième et jusqu'au soixantième jour; or si l'on multiplie ces chiffres par deux pour les fièvres tierces, et par trois pour les fièvres quartes, il se trouve qu'on a expliqué pourquoi ces intermittentes ne s'arrêtent spontanément qu'au quatorzième, dix-huitième accès, etc., et il se trouve même qu'on découvre la raison pour la-

quelle la fièvre quarte d'automne durait autrefois six mois; c'est que 60 multiplié par 3, donnent 180 jours ou six mois.

Les auteurs qui suivirent conservèrent sans aucune variation ces idées théoriques, de sorte qu'à la renaissance des lettres, où le plus grand mérite était de bien connaître les écrits des anciens et de se borner à les commenter, les médecins restèrent les admirateurs de ces doctrines des nombres, et dans le peu d'observations qu'ils purent faire, ils étaient gouvernés soit sciemment, soit à leur insu, par la doctrine des maîtres. En effet, depuis ces époques reculées jusqu'au moment où l'on commença à observer par soi-même, les auteurs ont toujours compté par périodes septennales pour fixer les époques des récidives des fièvres. Selon eux les récidives avaient de la tendance à se faire au septième jour à partir du dernier accès, et toujours de sept en sept en allant jusqu'au 28ᵉ, 36ᵉ et 120ᵉ jour pour la fièvre tierce, et au 42ᵉ, 54ᵉ et 180ᵉ pour la fièvre quarte. Forestus va jusqu'à prétendre, d'après Hippocrate, qu'une fièvre a constamment des récidives tant qu'elle ne se termine pas par un accès impair.

Mais quand on voulut voir par soi-même, alors cessa cette sorte d'unanimité, et il se trouva que tout en voulant se rapprocher des nombres donnés par les anciens, chacun eut son chiffre particulier, lequel ne s'accordait point avec celui des autres.

Ainsi on a vu : 1° que suivant Torti, les époques auxquelles les récidives se faisaient le plus fréquemment étaient le 8ᵉ et le 21ᵉ jour, et qu'il n'y avait de guérison assurée qu'au bout de 40 jours;

2° Que suivant Wherloff, c'était le 7ᵉ jour, puis de 7 en 7 pour les fièvres tierces, et le 14ᵉ, 18ᵉ et 21ᵉ pour les fièvres quartes;

3° Que suivant Sydenham, c'était le 8ᵉ jour, et toujours de 8 en 8 jusqu'au 32ᵉ jour;

4° Que suivant Cullen, les récidives n'avaient plus lieu au delà de 20 jours;

5° Que suivant M. Bretonneau (1), les récidives ont lieu le plus souvent le 6e, le 14e, puis de 8 en 8 jours, c'est-à-dire qu'elles peuvent avoir lieu pendant six semaines. Il paraît que dans ces derniers temps ces époques ont changé, car on a pu lire dans tous les recueils périodiques une série d'aphorismes de cet honorable praticien, dans l'un desquels il est dit que la disposition à la récidive *se proroge*, c'est-à-dire va en s'éloignant à mesure qu'on s'éloigne du dernier accès fébrile. Ainsi la tendance à la récidive aurait lieu le 7e jour après l'accès supprimé, et continuerait à se produire en suivant la série des chiffres suivants, le 15e, le 23e, le 32e, le 42e, le 54e, le 68e, le 84e, le 104e, le 128e et le 158e, c'est-à-dire environ 5 mois après le dernier accès;

6° Que pour M. Nepple, ces époques de tendance à la récidive ont lieu entre les 11e et 21e jour pour la fièvre tierce, entre le 20e et le 30e pour la fièvre quarte.

J'ajouterai à ces citations les suivantes :

7° M. Bartella, dont j'ai déjà discuté le travail, prétend qu'il y a tendance à récidive les 7e, 13e 19e et 25e jours ;

8° Dans un travail publié en 1854, dans les *Archives*, M. le docteur Jacquot, rapportant les observations faites sur les fiévreux de notre corps d'expédition à Rome, qu'il avait traités par les succédanés de quinquina, donne un certain nombre de cas de récidives, qui eurent lieu le 5e jour, deux fois; le 6e, le 7e, le 8e, le 9e, quatre fois chacun ; le 10e, deux fois; le 12e, le 14e, le 17e, le 22e jour et le 27e jour après le dernier accès, chacun une fois;

9° M. le docteur Auberge, qui a dirigé longtemps comme médecin en chef, l'hôpital militaire de Bone, pense que la tendance à récidive a lieu principalement tous les 15 à 20 jours.

Ces citations, que j'ai faites à dessein, constatent d'une manière évidente qu'il n'existe pas de jours fixes qu'on puisse appeler des jours à récidives.

(1) *Journal des connaissances médicales*, 1835, p. 102 et suivantes.

La lecture des bons auteurs fait voir qu'il ne peut pas y avoir de loi générale sur ces jours en quelque sorte critiques.

On sait que dans les lieux paludéens les récidives sont plus faciles que dans les lieux sains; qu'elles sont beaucoup plus fréquentes dans les pays chauds que dans les climats froids ; qu'elles sont beaucoup plus fréquentes en automne, plus rares au printemps ; qu'elles ont lieu plus fréquemment après des fièvres quartes qu'après toutes les autres ; qu'elles ont lieu plus facilement quand la rate reste tuméfiée ou quand la cachexie fébrile persiste, que dans les cas opposés ; qu'on les voit plus tôt et plus souvent après les traitements par les succédanés qu'après ceux par le quinquina, et qu'enfin elles sont plus faciles quand on ne donne qu'une ou deux doses de quinquina, que quand on en a donné davantage.

En définitive, l'expérience montre que dans les cas les plus communs, la récidive a lieu au bout de huit à dix jours après le dernier accès, c'est là tout ce qu'on sait de positif, le reste n'est qu'une vue de l'esprit que chacun a généralisée à sa manière. Cette simple considération vaut mieux pour diriger le médecin que les indications qu'on peut tirer des jours critiques.

D'un autre côté, comme il est constaté qu'une dose de sulfate de quinine suffisante pour arrêter un accès de fièvre tierce ou quarte, suffit aussi pour empêcher l'accès suivant de paraître, on voit qu'il est inutile de donner le sulfate de quinine tous les jours et qu'on peut se borner à l'administrer tous les trois ou quatre jours.

Ensuite il est convenable, dans l'ignorance où nous sommes le plus souvent, du moment où la cause de la fièvre a cessé d'agir, de continuer l'usage du quinquina tant que subsistent les effets apparents de cet agent morbifique, c'est-à-dire pendant tout le temps durant lequel la coloration de la peau reste d'un jaune paille, ou que le volume de la rate n'est pas revenu à ses dimensions normales.

Quand le malade n'est pas dans un lieu paludéen, quand il n'a pas de cachexie fébrile, quatre ou cinq doses de sulfate

de quinine suffiront; elles devront en outre aller chaque fois en décroissant, en finissant par 12 à 15 centigrammes, et en supprimant le sel de morphine. Dans les lieux paludéens il n'en est plus de même, il faudra les administrer tous les douze ou quinze jours, pendant un temps qui peut durer deux ou trois mois.

Il est clair que dès qu'on a pu établir un traitement aussi simple et aussi peu dispendieux, la recherche des succédanés du quinquina est sans but, attendu qu'il est impossible de guérir la fièvre plus rapidement et à moins de frais avec ces succédanés, qu'avec le quinquina. Le quinquina, disait Morton, est le fébrifuge universel, il guérit promptement, sûrement et heureusement les fièvres intermittentes, en tout temps, en tout lieu, à tout âge et avec tout tempérament, il est donc inutile que les médecins se mettent l'esprit à la torture pour trouver d'autres fébrifuges.

Quand les fièvres intermittentes sont simples, une seule dose de sulfate de quinine suffisant pour couper la fièvre, les autres doses ne sont plus que des moyens prophylactiques. Il n'en est pas de même dans les fièvres intermittentes pernicieuses, et dans les rémittentes graves, dans lesquelles il faut continuer, pendant quelques jours, l'emploi de doses semblables à celles qui ont été nécessaires pour arrêter le premier accès, après quoi l'on pourra cesser graduellement tout traitement fébrifuge.

Il en est de même pour les autres maladies périodiques, phlegmasies, névralgies, névroses, hypercrinies, etc., dans lesquelles l'intérêt du traitement consiste à arrêter les accès. Une fois ce résultat obtenu, quelques doses, soit égales à la première, soit un peu moins fortes qu'elles, suffisent, sans qu'on ait à se préoccuper en rien des récidives, ces affections n'étant pas sujettes à récidiver.

Le traitement des maladies continues doit se faire d'après les mêmes bases que celui des deux ordres précédents, c'est-à-dire que toute l'indication consiste à couper la maladie; ou au moins à en entraver les accidents principaux, et

comme la cause productrice a de la puissance, il faut lui opposer une force en sens inverse qui lui soit supérieure. Aussi, dans les fièvres typhoïdes on continue l'administration du sulfate de quinine jusqu'à ce qu'on se soit rendu maître, soit des accidents cérébaux, soit des paroxysmes rémittents, soit de l'état fébrile intense. Le sulfate est alors administré tous les jours, pendant huit à dix heures, sous forme de potion, de laquelle on prend une cuillerée à bouche toutes les heures. L'expérience montre que ce traitement ne doit pas durer plus de six à huit jours. Après ce temps, ou le sulfate de quinine n'a pas donné les résultats attendus, et alors il faut le cesser comme inefficace, et comme un moyen qu'il ne faut pas continuer trop longtemps, ou bien les accidents de la maladie sont conjurés, et la médication quinique devient inutile.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, la conduite à tenir est la même. On donne le sulfate de quinine tous les jours, pendant huit à dix heures par jour, en augmentant ou en diminuant chaque jour de 50 centigrammes à 1 gramme la dose primitive de sulfate de quinine, puis en cessant graduellement, à mesure que disparaissent les accidents morbides qu'on a voulu combattre, et reprenant les médicaments quand les douleurs reparaissent. Les faits que j'ai recueillis constatent que, quand on emploie des doses de 2 à 3 grammes de sulfate de quinine par jour, le traitement dure de cinq à huit jours, tandis que, quand on se borne à des doses de 1 à 2 grammes, il peut être prolongé pendant plus longtemps. J'ai vu des malades prendre chaque jour, pendant plus d'un mois, une dose de 1 gramme de sulfate de quinine en solution.

Les accidents du rhumatisme, après avoir été enrayés par une certaine quantité de ce sel, reparaissent quelquefois au moment où la dose avait été diminuée prématurément, mais ils s'arrêtent dès qu'on a repris l'usage de la quantité primitive.

On se gouvernera dans le traitement de ces maladies par

des hautes doses, en suivant les deux règles qui ont été indiquées plus haut, savoir, de donner le médicament sous forme liquide, ou en s'arrangeant de manière qu'il se dissolve dans l'estomac immédiatement après l'ingestion de chaque dose, afin d'éviter les accumulations du médicament, et en les prescrivant toujours par fraction de 10 à 20 centigrammes toutes les heures, afin de pouvoir s'arrêter aussitôt qu'on aperçoit des effets qui dépassent ce qu'on veut produire.

C'est ici le lieu de s'occuper de toutes les circonstances qui maintiennent la sûreté de l'administration des alcaloïdes du quinquina.

Il existe, pour le sulfate de quinine, comme pour toutes les substances médicamenteuses, une tolérance qui permet à l'économie de supporter des doses graduellement croissantes de ce médicament. Cette tolérance offre des circonstances qui sont particulières aux sels des alcaloïdes du quinquina et qu'il faut connaître pour bien diriger l'emploi de ces derniers.

On a vu que la jeunesse, la force, le tempérament sanguin et le lymphatico-sanguin, la constitution athlétique, le peu de développement du système nerveux, le sexe masculin, étaient des conditions favorables à la tolérance, tandis qu'au contraire l'âge avancé, la faiblesse, l'état cachectique, le tempérament bilieux, le nerveux, la susceptibilité, et le sexe féminin étaient des conditions défavorables.

Il reste à constater l'influence des états pathologiques. Or, les faits démontrent que l'état fébrile, l'état typhoïde, la nature pernicieuse des fièvres intermittentes, sont des circonstances qui permettent de porter fort haut les doses des alcaloïdes : ainsi, jamais les malades atteints de fièvres n'éprouvent qu'à des doses fort élevées, de l'affaissement et la sédation, au delà des limites convenables. MM. Kapeler, Jacquot, Blache et moi avons, dans les fièvres typhoïdes, souvent administré de 3 à 6 grammes de sulfate de quinine par jour, sans que, le plus souvent, le moindre

phénomène ait fait reconnaître le développement d'une action toxique. Enfin, en Afrique, on porte habituellement et sans inconvénient les doses à 2 et 3 grammes de sel de quinine par jour, dans les cas de fièvre grave pernicieuse.

L'état apyrétique, au contraire, limite, sous le rapport de la prostration, la quantité de ce sel que l'économie peut supporter ; ainsi, dans le rhumatisme chronique, quand il existe une débilité générale très prononcée, on ne peut guère en élever la dose au delà de 2 grammes par jour.

Mais comme ce ne sont là que des données générales qui ne peuvent suffire à faire connaître, dans tous ses détails, le phénomène de la tolérance, il est nécessaire d'étudier ce phénomène dans chacun des organes principaux de l'économie.

Je commence par les organes encéphaliques, sur lesquels les préparations de quinquina agissent d'une manière si puissante, soit en les excitant, soit en les hyposthénisant.

Comme les accidents qui résultent de l'excitation sont les plus graves, ce sont ceux qu'il importe le plus de prévenir. L'observation montre que le tempérament lymphatique, le calme de l'esprit, l'état typhoïde, l'état apyrétique, la diathèse concomitante des fièvres pernicieuses, sont des conditions qui permettent de porter assez haut les préparations de quinquina, sans qu'elles produisent d'effet excitant.

Elle montre, au contraire, que la constitution nerveuse, qu'une certaine susceptibilité qui fait qu'on ne peut tolérer sans en être fortement troublé, ni les émotions morales, ni les alcooliques, ni les substances vireuses, que l'état pléthorique, que l'état de fièvre, que la convalescence des maladies graves, que le rhumatisme articulaire aigu, que la disposition aux congestions cérébrales et que les altérations organiques de l'encéphale, sont les circonstances qui favorisent le moins l'emploi des doses élevées de ces substances. Dans ces cas, la tolérance cesse quelquefois très brusquement, et il pourrait en résulter des accidents sérieux, si l'on ne portait point de ce côté une extrême attention.

On est averti de cette cessation, par l'apparition d'une

sorte d'anxiété dans les traits de la face, par une agitation insolite, par une sorte de frémissement et de tremblotement dans les membres, et par quelques instants de divagation ; en même temps, la titubation, les troubles de l'ouïe et ceux de la vue, deviennent très prononcés, et dépassent la limite ordinaire.

Quand cet ensemble de phénomènes apparaît, il faut cesser tout de suite l'administration du médicament et s'opposer à son absorption ultérieure. Or, c'est précisément dans ce cas que se reconnaissent manifestement l'avantage de donner les sulfates des alcaloïdes en une solution dont les effets sont presque instantanés, et la nécessité de n'en jamais faire prendre que de petites quantités à la fois. En remplissant ces deux conditions, on est toujours sûr de ne point dépasser beaucoup ce que l'économie peut supporter, et d'arrêter l'effet en quelque sorte à volonté.

Les accidents d'hyposthénisation du système nerveux sont, au contraire, ordinairement peu pressants, ils se produisent rarement avec une certaine gravité, et quand ils ont lieu, leur développement est si lent et si graduel, qu'il permet habituellement de les arrêter promptement.

Je ne connais guère d'accidents de ce genre que le collapsus général, qui s'observe chez les sujets atteints de fièvre typhoïde sous forme adynamique, ou chez les personnes très faibles, et les paralysies de la vue et de l'ouïe, chez les individus qui ont naturellement la vue faible ou l'ouïe dure. Or, ces accidents arrivent ordinairement si lentement et il faut que le sujet y soit tellement prédisposé, qu'avec la moindre attention, on les préviendra constamment ; je suis bien certain que dans les cas où ils se sont produits, on ne les a laissés se développer que parce qu'on ignorait la possibilité de leur existence.

Dans tous les cas d'action excessive sur l'encéphale, il faudra prescrire l'acide tannique, qui, ainsi qu'on le sait, arrête les effets de tous les alcalis organiques, en les faisant passer à l'état de sels insolubles.

J'ai indiqué, en parlant des accidents cérébraux, le mode de traitement qu'on doit suivre dans ces cas.

La tolérance est également facile à surveiller relativement aux organes de la circulation, car elle ne cesse guère que d'une manière lente, et l'on voit, par les faits qu'a rapportés Guersant père, jusqu'à quel degré il faut aller pour provoquer cette cessation.

Ce sont ordinairement des effets d'hyposthénisation qui se produisent. Ils s'annoncent par du malaise, de la constriction et de l'anxiété à la région précordiale, et par l'apparition de quelques douleurs dans le côté gauche du thorax, ou derrière le sternum ; en même temps, existent des vertiges, de la titubation et des troubles prononcés de la vue et de l'ouïe, le pouls s'affaiblit, la peau se refroidit et la face se colore d'une teinte violacée. Ces accidents, qui pourraient aller jusqu'au collapsus, ne nécessitent pas ordinairement la suspension de la médication, ils se calment suffisamment par la simple diminution de la dose du médicament.

Les organes digestifs offrent également une grande disposition à la tolérance; on peut voir dans le travail de M. Monneret jusqu'à quel degré elle peut aller. Elle ne cesse, en général, que lentement, et jamais le médecin ne court risque d'être pris à l'improviste. Les signes de l'excitation, puis ceux de la phlegmasie du tube digestif, apparaissent graduellement ; ils sont facilement appréciés, et l'on a tout le temps de cesser la médication, et de combattre les accidents, avant qu'ils n'aient acquis de la gravité; ils ne s'accompagnent pas nécessairement comme les précédents de l'existence de troubles cérébraux.

Enfin les organes urinaires ne réclament l'attention que chez les vieillards, ou chez les sujets affectés de maladies chroniques de ces parties. Dans ces conditions, il ne faut employer le sulfate de quinine à dose de plus de 1 gramme, qu'avec la plus grande circonspection, et l'on doit surveiller avec soin le développement du moindre signe de phleg-

masie des reins ou de la vessie, afin de suspendre tout de suite la médication. Dans les autres circonstances, il n'y a pas à s'occuper de la tolérance à l'égard de ces organes.

FORMES SOUS LESQUELLES ON DOIT ADMINISTRER LE QUINQUINA ET SURFACES AVEC LESQUELLES ON LE MET EN CONTACT.

On a vu qu'à l'aide de l'inspection des précipités que le bi-iodure de potassium forme dans les urines, et de la recherche de l'apparition des troubles cérébraux, on pouvait, en quelque sorte, suivre pas à pas toutes les phases de l'absorption des sels de quinine et de leur action sur le système nerveux; il ne reste plus qu'à soumettre chacune des formes pharmaceutiques sous lesquelles ces substances peuvent être mises, à cette double série d'épreuves, pour être à même de déterminer, avec une précision suffisante, la valeur de chacune d'entre elles.

La quinine, la cinchonine, la quinidine et les sels qu'elles forment, sont les seules préparations qui puissent être étudiées de cette manière; mais comme les résultats qu'on obtient de cette étude sont applicables à toutes les autres préparations, il en résulte que cet examen est réellement celui du quinquina.

Cette substance et ses préparations ne peuvent être administrées que par trois voies: par la bouche, par le rectum et par la peau, peut-être pourrait-on y joindre les voies aériennes.

ADMINISTRATION PAR LA BOUCHE.

La quinine, la cinchonine, la quinidine et les composés chimiques que ces alcaloïdes constituent, peuvent être administrés par la bouche : 1° sous forme de solution complète; 2° sous celle de solution incomplète; 3° sous la forme pulvérulente; 4° enfin sous la forme pilulaire.

SOLUTION COMPLÈTE DANS UN LIQUIDE.

Corpora non agunt nisi soluta, est un axiome qui souffre peu d'exceptions, et qui va trouver ici son application ; on va voir en effet que toutes choses étant égales d'ailleurs, les préparations solubles ont une puissance de beaucoup supérieure à celles qui ne le sont pas.

On ne peut administrer, sous la forme liquide, que les sels de quinine, de cinchonine et de quinidine qui sont complétement solubles, ou ceux qui sont rendus tels par l'addition de l'alcool ou d'un acide.

Le plus usité de tous est le bisulfate de quinine; il n'existe, ainsi qu'on l'a vu, aucun avantage à lui substituer l'azotate, le chlorhydrate, le citrate et l'acétate de quinine, attendu que ces derniers, qui ont les mêmes propriétés physiologiques, ont aussi la même saveur amère.

Le sulfate de quinine se donne habituellement dans un véhicule aqueux, acidulé par quelques gouttes d'acide sulfurique.

M. Piorry a proposé la solution alcoolique de quinine, qu'il considère comme préférable à la solution aqueuse du bisulfate, en ce qu'elle n'a pas besoin de l'intervention d'une dose d'acide capable, selon lui, de produire des effets toxiques. J'ai fait connaître plus haut mon opinion sur l'inutilité de cette substitution ; il me reste à ajouter que la solution alcoolique, dite alcoolé de quinine, a deux grands inconvénients, dont le premier est que cette solution se trouve complétement décomposée par les liquides de l'estomac qui s'emparent de l'alcool, pour laisser déposer la quinine sous forme pulvérulente ; et le second, que l'alcool exerce une action physiologique en sens inverse de celle de la quinine.

Ainsi donc, la solution dans l'eau légèrement acidulée est la préparation la plus convenable et la plus simple.

J'ai dû chercher à déterminer la valeur pharmaceutique

de cette solution, afin d'en faire une sorte de point de repère auquel la valeur des autres formes médicamenteuses pût être comparée. Pour cela j'ai fait prendre à des malades atteints de rhumatisme chronique et apyrétique, une potion gommeuse, contenant du sulfate de quinine en solution parfaite, laquelle était prise en une fois, quatre heures après le repas précédent, et trois heures avant le repas suivant. Les malades ne prenaient absolument rien que la potion pendant cet espace de temps; on mettait constamment trois jours d'intervalle entre deux prises du médicament, afin que la première dose n'eût pas d'influence sur la dose suivante. Enfin ces malades n'étaient soumis à aucune autre médication.

Sur une première série d'entre eux, on recueillit les urines deux heures et demie après la prise du médicament, et on les traita par l'iodure de potassium, afin de constater le moment où se faisait l'absorption du sel.

Sur vingt malades, dont un tiers d'hommes et deux tiers de femmes qui avaient pris de cette manière 25 centigrammes de sulfate de quinine, il y eut onze fois un précipité dans les urines au bout de deux heures et demie, et cinq fois seulement le précipité n'apparut qu'au bout de trois heures.

Sur une seconde série des mêmes malades, la précision fut portée plus loin : on s'assura de la régularité de l'absorption en recueillant les urines régulièrement trois heures après l'ingestion de la solution, et l'on constata l'action sur l'encéphale, par l'observation de l'époque d'apparition de la céphalalgie, des vertiges et des bourdonnements d'oreilles.

Ainsi, sur cinq fois, où les malades avaient pris 15 centigrammes de sulfate acide en solution, il y eut deux fois un précipité et une seule fois une apparition de troubles de l'encéphale.

Sur quatorze fois, où ils en avaient pris 20 centigrammes, il y eut sept fois un précipité, et quatre fois des troubles de l'encéphale.

Sur dix-sept fois, où ils en avaient pris 25 centigrammes,

il y eut douze fois un précipité, et douze fois des troubles de l'encéphale.

Enfin sur cinq fois, où ils avaient pris 30 centigrammes, il y eut toutes les cinq fois un précipité, et trois fois des troubles de l'encéphale.

On voit dans ces chiffres une progression régulière, et un accord qui leur donne une grande valeur, et qui prouve qu'ils ne sont pas l'effet du hasard.

On voit, en outre, que le nombre des cas dans lesquels il y eut des signes évidents d'absorption du sulfate de quinine, a constamment été plus grand que celui des cas où il y a eu action sur l'encéphale, circonstance conforme à la marche physiologique; on voit enfin que le chiffre des uns et des autres va en s'élevant, à mesure que la dose de sulfate de quinine s'élève.

On trouve donc en définitive : 1° qu'il s'est manifesté au bout de deux heures et demie à trois heures, après l'ingestion de la solution de bisulfate de quinine, des signes d'absorption chez les deux cinquièmes des malades qui en ont pris 15 centigrammes, chez la moitié de ceux qui en ont pris 20 centigrammes, chez plus des deux tiers de ceux qui ont pris 25 centigrammes et chez les trois quarts de ceux qui en ont pris de 30 à 35 centigrammes; 2° qu'il s'est manifesté des signes d'action sur l'encéphale chez le cinquième des malades qui en ont pris 15 centigrammes; chez un peu plus du tiers de ceux qui en ont pris 20 centigrammes, chez plus des deux tiers de ceux qui en ont pris 25 centigrammes, et chez les trois cinquièmes de ceux qui en ont pris 30 centigrammes.

Ces chiffres, qui vont servir de terme de comparaison pour ceux que donnent les autres formes médicamenteuses, démontrent que dans la plupart des cas, l'absorption du médicament et son action sur l'encéphale ont eu lieu, et si l'on joint à cela, que les signes de l'action sur l'encéphale se sont manifestés quelquefois un quart d'heure, plusieurs fois une demi-heure, souvent une heure, et le plus ordinairement deux heures après la prise du médicament, on en

conclura que, sous cette forme, le sulfate de quinine est absorbé presque instantanément. On verra plus loin qu'il l'est plus rapidement et qu'il développe son action plus tôt et plus fortement qu'avec toutes les autres formes sous lesquelles on peut administrer cette substance.

Il faut ajouter à ces avantages, que cette forme médicamenteuse est celle qui offre le plus de sécurité, en ce que par la facilité qu'elle offre de diviser les doses, et par la rapidité avec laquelle se fait l'absorption, on peut, lors de l'apparition d'effets toxiques, arrêter l'absorption du médicament en quelque sorte à volonté.

Ainsi, la solution dans un liquide aqueux est, de toutes les formes, la plus convenable, et celle qu'on doit préférer, parce qu'elle réunit la rapidité de l'action à son énergie et à la sécurité dans son emploi.

Malheureusement la saveur extrêmement amère qu'elle possède, est un grand inconvénient auprès des malades. M. Desvouves (1) a proposé, pour y parer, d'unir le sulfate de quinine au café.

Mais, ainsi que l'a dit M. Dorvault (2), et ainsi que l'a constaté devant moi M. Quevenne, l'infusion de café, quelque forte qu'elle soit, modifie très peu la saveur du sulfate de quinine en solution parfaite, tout en produisant, dans la liqueur, un trouble dû à la formation d'une certaine quantité de tannate insoluble, qui lui fait perdre de son action.

J'ai voulu constater expérimentalement la valeur de ce mélange ; pour cela j'ai fait prendre en une seule fois 35 centigrammes de bisulfate de quinine en solution dans 100 grammes d'une bonne infusion de café; il n'y a pas eu le moindre trouble du côté de l'encéphale, bien que les urines eussent donné, au bout de trois heures, un assez fort précipité. Cette inactivité serait très rare avec la solution ordinaire.

(1) *Bulletin de thérapeutique.*

(2) *Journal des connaissances médic. pharm.*, mars 1847, p. 230.

Comme il n'existe aucun avantage à employer le bisulfate de quinine ainsi mélangé, je n'ai pas insisté davantage, et je me suis borné à cette seule expérience.

Dans les cas où l'on veut avoir une action prompte, énergique et régulière, ainsi que dans tous ceux où l'on veut employer de hautes doses, il faut se résigner à la saveur amère; seulement, chez les enfants et chez les personnes qui n'ont pas assez d'empire sur elles pour la supporter, on peut, mêlant la solution du sel acide de quinine à un sirop acide, en diminuer très notablement l'amertume. On a vu plus haut que 10 grammes de sirop tartrique masquaient complétement la saveur amère de 3 centigrammes de sulfate acide de quinine. J'ai constaté que 100 grammes d'un mélange de sirop tartrique et de sirop de fleurs d'oranger diminuaient très notablement la saveur de 1 gramme du même sel.

SOLUTION IMPARFAITE DANS UN LIQUIDE, OU SUSPENSION.

On peut administrer, sous cette forme, la quinine brute, la quinine pure, la cinchonine, la quinoïdine, les sels peu solubles, tels que les sulfates neutres, le cyanhydrate de quinine et les sels insolubles, tels que le tannate, et le carbonate soit de quinine, soit de cinchonine.

Cette forme médicamenteuse a l'avantage de ne laisser percevoir qu'une saveur médiocrement amère, excepté pour la quinoïdine, et de permettre de dissimuler plus facilement l'amertume, ce qui est un grand avantage pour les enfants et pour les personnes délicates.

Le sel se délaie habituellement dans un véhicule aqueux. La quinine brute, qui n'a pas de saveur, se délaie dans de la bouillie claire, dans du miel ou dans des confitures qui la rendent facile à prendre par les enfants.

Mais si l'on a l'avantage d'une moins mauvaise saveur, on a, en compensation, l'inconvénient d'une absorption bien plus lente et d'une action beaucoup moindre.

On sait qu'il faut approximativement 500 parties d'eau pour dissoudre une partie de sulfate de quinine neutre; par conséquent, pour un mélange de 1 gramme de ce sel avec 100 grammes de véhicule, il n'y en a que 20 centigrammes de dissous; le reste se tenant à l'état pulvérulent, est par ce fait, absorbé bien plus lentement. Cependant, comme on peut supposer que des liquides contenus dans l'estomac pourraient suppléer à cette insolubilité, j'ai cherché à déterminer expérimentalement la valeur de cette forme médicamenteuse; j'ai administré à des malades pris de rhumatisme chronique et apyrétique, le sulfate de quinine neutre, en suspension dans une potion ordinaire, qui était prise en une fois.

Or, sur trois fois où j'ai fait prendre 35, 40, et sur deux fois où j'ai donné 50 centigrammes de ce sel dans une potion gommeuse, une fois seulement il s'est manifesté un précipité évident dans les urines rendues au bout de trois heures, et dans les quatre autres fois, le précipité était peu ou point sensible. Une seule fois, il y eut, pendant quelques instants, une légère céphalalgie; dans les quatre autres fois, il n'y avait rien eu.

Ce résultat indique une action égale à celle qui produirait de 15 à 20 centigrammes de sulfate acide; par conséquent, l'influence du sulfate neutre est de plus de moitié moins forte que celle du sulfate acide.

Comme on emploie peu cette forme, je n'ai pas poussé plus loin les expériences qui, bien que peu nombreuses, me paraissent assez probantes.

Il n'en est pas de même du mélange de ce sulfate neutre avec une infusion de café, lequel jouit d'une vogue assez grande; aussi l'ai-je étudié avec soin.

M. Quevenne a constaté qu'en projetant 60 centigrammes de sulfate de quinine neutre en poudre dans une infusion de 10 grammes de poudre de café pour 100 grammes d'eau, il en résultait un liquide dans lequel la saveur amère du sel de quinine était à peu près complétement masquée;

mais aussi que la liqueur se troublait notablement, et que, si l'on filtrait, on trouvait un résidu coloré, formé par la partie non dissoute de sulfate, unie à la matière colorante du café; cela en faisait une sorte de tannate encore plus insoluble que ne l'est la portion non dissoute de sulfate de quinine, et par conséquent encore moins active qu'elle.

M. Quevenne pense même avoir constaté que ce précipité contient non-seulement cette portion non dissoute, mais encore qu'il renferme une certaine quantité du sulfate qui était dissous, lequel, par son union aux matières colorantes, est passé à l'état insoluble.

Ainsi, théoriquement parlant, la combinaison du café avec le sulfate neutre de quinine doit diminuer dans une grande proportion la puissance de ce sel.

Il fallait donc soumettre ce mélange à l'expérimentation, pour asseoir une opinion sur des bases plus solides encore. C'est ce que j'ai fait, et l'on va voir que les résultats obtenus ont été d'accord avec les données théoriques.

J'ai recherché, d'une part, l'existence du précipité dans les urines, pour constater l'absorption; et d'une autre part, la production des phénomènes physiologiques, pour constater l'action sur les organes. Voici les résultats.

J'ai fait prendre à sept malades rhumatisants apyrétiques, avec les précautions déjà indiquées, le précipité produit par le mélange d'une infusion assez forte de café avec une solution de sulfate neutre de quinine, lequel précipité était délayé dans une potion gommeuse, que les malades prenaient en une seule fois.

Or, à des doses de 25, 30, 35 et 40 centigrammes de cette espèce de précipité, il ne s'est produit de trouble dans les urines, par l'addition de l'iodure de potassium, que chez le malade qui avait pris 40 centigrammes de cette espèce de tannate de quinine; les urines avaient cependant été examinées pendant vingt heures après l'ingestion.

Il ne s'est également produit de phénomènes physiolo-

giques que chez un des malades, lequel éprouva de légers vertiges au bout de six heures. Chez les six autres il n'y a rien eu de pareil.

Il résulte donc de ces recherches qu'on peut regarder cette combinaison insoluble comme à peu près inerte aux doses ordinaires, ce qui donne la mesure de la puissance du tannate de quinine.

Ces expériences ne pouvant servir qu'à déterminer la valeur du précipité, il en fallait faire d'autres, pour constater celle du composé tout entier.

J'ai donc fait prendre à trois malades rhumatisants apyrétiques, toujours avec les précautions sus-indiquées, le mélange d'une infusion de café, de force ordinaire, avec la solution de sulfate de quinine neutre, préparé quelques heures avant l'administration, sous forme d'une potion de 100 grammes, à prendre en une fois.

Le sulfate de quinine était à la dose de 35 centigrammes une fois, et de 40 centigrammes deux fois.

Les urines, rendues au bout de trois heures, ont donné une fois un précipité abondant, et une autre fois un précipité faible, une troisième fois l'urine n'a point été conservée.

Chez aucun de ces trois malades il n'y eut de phénomènes physiologiques appréciables.

Enfin, pour mettre dans les conditions les plus favorables et imiter mieux tout ce qui se passe dans l'administration de ce mélange chez les malades, j'ai fait prendre à six rhumatisants apyrétiques ce même mélange opéré au moment même de l'administration qui s'en faisait à chaud en une seule fois, à la dose de 40 centigrammes de sulfate neutre de quinine dans une potion gommeuse chez quatre malades, et de 50 centigrammes chez deux.

Il y eut un précipité abondant dans les urines rendues au bout de trois heures, une seule fois, et un précipité très faible trois fois.

Les phénomènes physiologiques furent une seule fois

assez prononcés ; deux fois ils furent très légers, passagers, produits seulement au bout d'un temps très long ; et trois fois il n'y eut absolument rien.

Ainsi, l'on trouve que, sur neuf doses de 35 à 50 centigrammes, il y a eu des signes d'absorption prononcée deux fois, d'absorption faible quatre fois, et des signes d'action physiologique une fois d'une manière prononcée, et deux fois d'une manière faible.

Or, on a vu que les doses de 20 à 25 centigrammes de sulfate acide de quinine en solution complète, donnent des signes d'absorption et d'action physiologique chez les deux tiers des malades. On peut conclure de là que des doses de 40 à 50 centigrammes de sulfate neutre de quinine mélangé avec l'infusion de café, n'équivalent pas même à des doses de 20 à 25 centigrammes de bisulfate en solution, c'est-à-dire que le premier a une puissance de plus de moitié moindre que le second.

Il résulte de là que, dans les cas où l'on veut donner le sulfate de quinine à haute dose, et dans ceux où l'on a besoin d'une action certaine, énergique et prompte, on ne peut point se servir du mélange des sels de quinine avec le café ; mais que, dans les cas ordinaires où l'on n'a pas besoin d'une action très énergique, comme dans les fièvres intermittentes légères, ou lorsqu'on a affaire à des enfants, on peut se servir de ce mélange, avec l'attention de doubler la dose de sulfate de quinine.

Dans ces conditions, le mélange de la poudre de sulfate neutre de quinine avec le café peut rendre des services à la thérapeutique. Mais on sent que ces services seront toujours très bornés, attendu que, d'une part, il n'est pas sans inconvénient d'être obligé de doubler la quantité de quinine à ingérer dans l'estomac, et que, d'autre part, le café est doué d'une action physiologique opposée à celle des sels de quinine.

Ces résultats peuvent s'appliquer à toutes les préparations non solubles, lesquelles, toutes choses égales d'ailleurs,

ont une valeur égale au plus à la moitié de celles des préparations solubles.

FORME PULVÉRULENTE.

L'amertume des sels solubles de quinine étant le grand inconvénient de l'administration de ces sels, on a dû naturellement chercher à y parer, en les faisant prendre sous forme de poudre enfermée dans des capsules ou dans du pain à chanter.

M. Bretonneau paraît préférer la forme pulvérulente aux autres, parce que, selon lui, on en obtient plus de permanence dans l'effet sur l'économie, tout en se mettant à l'abri des accidents toxiques. On semble, d'ailleurs, assez généralement admettre que l'absorption du sulfate de quinine en poudre se fait aussi bien que quand il est en solution.

J'ai dû soumettre cette forme de médication aux deux genres d'épreuves auxquels j'avais soumis les autres formes, c'est-à-dire à l'examen du précipité de quinine dans les urines, et à l'observation des phénomènes physiologiques sur l'encéphale. Voici le résultat de cette double recherche.

Chez dix malades, atteints de rhumatisme apyrétique, qui avaient pris 25 centigrammes de sulfate de quinine neutre en poudre en une seule prise, il y eut un précipité, dans les urines rendues au bout de trois heures, deux fois seulement; dans celles de cinq heures, sept fois; et dans les urines rendues le lendemain matin, deux fois seulement.

Trois fois seulement, il y eut des effets physiologiques.

Chez six malades, qui prirent 30 centigrammes, il y eut du précipité au bout de trois heures, une seule fois; au bout de cinq heures, trois fois; et, le lendemain, une seule fois.

Une seule fois, également, il y eut des effets physiologiques.

Chez huit, qui prirent 35 centigrammes, il y eut du pré-

cipité dans les urines rendues au bout de trois heures, deux fois; au bout de cinq heures, sept fois; et dans les urines de vingt heures, trois fois.

Trois fois il y eut des phénomènes physiologiques.

Il résulte de là : 1° qu'il n'y a eu de signes d'absorption au bout de trois heures que chez un sixième des malades qui avaient pris 25 centigrammes de sulfate de quinine, chez un cinquième de ceux qui en avaient pris 30 centigrammes, et chez un quart de ceux qui en avaient pris 35 centigrammes, absorption qui, prise en masse, n'est pas même égale à celle de 15 centigrammes du sulfate acide en solution;

2° Qu'il n'y a eu de signes d'action physiologique que chez un peu moins du tiers des malades qui avaient pris 25 centigrammes de sulfate neutre en poudre, chez un sixième de ceux qui en avaient pris 30 centigrammes, et chez un peu plus du tiers de ceux qui en avaient pris 35 centigrammes. Cette variation indique dans l'absorption une irrégularité qui ne s'est pas manifestée avec les sels solubles. Ce degré d'action, pris en masse, est moindre que celui de 15 centigrammes du bisulfate en solution.

Par conséquent, sous le rapport de la puissance d'absorption et de la puissance d'action, la poudre du sulfate de quinine neutre est inférieure de plus de moitié au bisulfate de quinine en solution. En faisant le calcul, on trouve que 30 centigrammes de la première n'équivalent pas à 15 centigrammes du second.

On pourrait supposer que la poudre de sulfate neutre de quinine, tout en ne se prêtant pas aussi rapidement à l'absorption que le bisulfate en solution, n'en est pas moins aussi complétement absorbée, mais qu'elle l'est seulement plus tard.

On a vu que, sur les vingt-quatre malades qui avaient pris cette poudre, il y eut dix-sept fois un précipité dans les urines rendues au bout de cinq heures, c'est-à-dire chez un peu moins des trois quarts des malades.

Or, sur vingt-quatre autres malades, pris dans les mêmes circonstances que les précédents, et chez lesquels le sulfate de quinine avait été administré en une seule fois à la dose de 25 et de 30 centigrammes, à l'état acide et sous forme de solution dans une potion ordinaire, il y eut vingt-deux fois un précipité très prononcé dans les urines rendues au bout de cinq heures, c'est-à-dire que l'absorption avait été évidente à ce moment chez presque tous les malades qui avaient pris la solution, tandis qu'avec la poudre elle ne l'avait été que chez les trois quarts d'entre eux. Ainsi, même au bout de cinq heures, l'absorption du bisulfate de quinine en solution est plus grande que celle du sulfate neutre en poudre.

Il reste une dernière question à résoudre, celle qui consiste à déterminer si la durée du temps pendant lequel on trouve du précipité compense la lenteur avec laquelle celui-ci paraît dans les urines. En d'autres termes, si la durée de l'absorption du sel de quinine compense la diminution de son activité. On a vu que sur vingt-quatre malades qui ont pris le sulfate neutre en poudre, il ne s'en est trouvé que six, ou le quart, chez lesquels on trouvait encore un précipité au bout de vingt heures d'ingestion, et un seul chez lequel on en trouvait au bout de vingt-quatre heures.

Or, sur vingt-quatre malades qui prirent le bisulfate en solution et en une seule fois, à la dose de 25 et 30 centigrammes, il y en eut dix-huit chez lesquels on trouvait encore un précipité au bout de vingt heures d'une manière fort évidente, et seulement six chez lesquels on n'en put reconnaître : ainsi, le sel pris en poudre n'a donné de signes de sa présence dans les urines que chez un quart des malades, tandis que le sel en solution en a donné chez les trois quarts.

On peut donc regarder comme parfaitement établi que le sulfate de quinine en solution est plus régulièrement et plus complétement absorbé que le sulfate neutre à l'état pulvérulent, et qu'il séjourne plus longtemps que lui dans le tissu propre des organes.

M. Legroux, qui, ainsi qu'on le sait, a beaucoup employé le sulfate de quinine, et l'a prescrit avec succès contre le rhumatisme, voulant faire éviter à ses malades les désagréments de l'amertume du médicament et les inconvénients de la non-solution de la poudre, s'est mis dans l'usage d'administrer le sulfate neutre en poudre, par petites doses, et de faire boire immédiatement après chaque prise un verre de limonade.

J'ai constaté qu'effectivement un verre de limonade ordinaire dissolvait complétement 10 centigrammes de ce sel (dose d'une des prises de M. Legroux). J'ai même fait mieux : réfléchissant que les liquides renfermés dans l'estomac sont habituellement mêlés à beaucoup de mucus, et que la solution des sels s'y peut faire moins facilement que dans des liquides non visqueux, j'ai mélangé une forte solution de mucilage de gomme adragant à la limonade, et la solution des 10 centigrammes de sulfate neutre s'est encore parfaitement opérée, de sorte que, sous le rapport chimique, la méthode suivie par M. Legroux est irréprochable.

Il restait à la soumettre au creuset de l'expérience, afin de constater si la quantité de liquide dans laquelle on est obligé de délayer le sel n'était point un obstacle à son absorption.

Or, sur six malades chez lesquels le sulfate de quinine avait été administré en poudre avec cette précaution, j'ai trouvé que l'absorption se faisait assez bien, mieux qu'avec la poudre prise seule, mais moins bien et surtout moins régulièrement qu'avec le sulfate en solution complète dans une petite quantité d'eau, et à peu près de la même manière que le sulfate neutre en suspension dans un liquide.

Il est inutile de réfuter l'opinion qui voudrait que le sulfate neutre en poudre fût moins apte à produire des accidents, que les sels en solution; car il est évident que les effets physiologiques sont en raison de la proportion de quinine absorbée. C'est ce que démontre l'expérience; car

plusieurs des malades chez lesquels des accidents de ce genre sont survenus avaient pris le sulfate de quinine en poudre; et je citerai, entre autres, la jeune fille de l'hôpital Saint-Antoine qui eut des phénomènes convulsifs; le malade de M. Monneret qui fut atteint d'une gastro-entérite grave, et le malade de l'Hôtel-Dieu qui fut si promptement atteint de délire. Non-seulement l'administration des sels de quinine sous forme pulvérulente ne pare à rien, mais encore elle peut être une cause de perturbation. Ainsi, en raison de la lenteur avec laquelle la poudre se dissout, cette substance peut se réunir en agrégat et agir comme un topique irritant sur les membranes muqueuses.

J'ai eu l'occasion de voir, chez un malade atteint d'une fièvre typhoïde grave traitée par le sulfate neutre en poudre, et qui succomba, des ulcérations gangréneuses dans le gros intestin, lesquelles parurent être le résultat du contact prolongé de la poudre de sulfate de quinine mêlée aux matières fécales.

En résumé, la forme pulvérulente est défectueuse; elle a une action peu sûre, lente et faible; elle ne pare à rien et expose à des inconvénients. On ne doit donc s'en servir que quand la répugnance des malades est telle qu'on n'en peut employer d'autre, et alors il faut augmenter la dose d'un tiers au moins, et donner immédiatement, à l'exemple de M. Legroux, des boissons acides. Passable dans les cas où il n'est pas nécessaire d'administrer de fortes, elle ne peut guère servir pour les doses élevées.

Ces conclusions s'appliquent à toutes les préparations insolubles.

On a proposé de faire priser du sulfate de quinine dans les céphalalgies périodiques.

FORME PILULAIRE.

A peine la quinine était-elle découverte, que l'on pensa à l'administrer sous forme de pilules, et depuis ce temps

l'usage de ce mode d'administration s'est généralisé à tel point qu'il semble que le sulfate de quinine ne puisse être donné qu'en pilules.

Je vais étudier le degré d'absorption et d'action du sulfate de quinine administré sous la forme pilulaire, comme je l'ai étudié pour les autres formes pharmaceutiques.

On a vu que ce sel, donné en poudre, mettait, avant d'être absorbé en quantité suffisante pour passer dans les urines, deux heures de plus que le sel en solution. Il était bien probable qu'administré sous forme de pilules, le sulfate de quinine ne serait pas absorbé plus rapidement.

J'ai commencé par l'examen des effets des doses élevées, données en plusieurs fois. Ainsi, chez quatre malades qui prirent de 15 décigrammes à 2 grammes de ce sel en pilules données aux mêmes intervalles que se donne la solution, le précipité n'a paru dans les urines qu'au bout de six ou sept heures, et il y était très faible. Or, on a vu qu'avec ces doses données en solution, constamment le précipité paraissait au bout de trois heures, et qu'il était abondant.

Passant ensuite à l'étude des effets des doses moins élevées prises en une seule fois, j'ai constaté que chez les malades qui prenaient 25 centigrammes de sulfate de quinine en pilules et en une seule fois, il n'y avait eu de précipité dans les urines rendues au bout de trois heures, qu'une seule fois sur quatorze, et que trois fois sur six, dans celles qui avaient été rendues au bout de cinq heures. Or, avec la solution, il y a un précipité au bout de deux heures et demie dans plus de la moitié des cas, et au bout de cinq heures dans plus des trois quarts.

Enfin, j'ai déterminé qu'en augmentant les doses on avait encore le même résultat. Ainsi, chez cinq malades qui prirent 50 centigrammes de ce sel, il n'y eut pas une seule fois un précipité dans les urines rendues au bout de trois heures; mais il y en eut six fois sur neuf dans les urines rendues au bout de cinq heures. Chez aucun des malades qui prirent de 35 à 40 centigrammes, il n'y eut de

précipité dans les urines rendues au bout de trois heures; on n'en trouva que trois fois sur cinq dans les urines rendues au bout de cinq heures. Or, on a vu qu'avec le sulfate de quinine en solution il y avait, au bout de trois heures, un précipité dans les urines sur plus de la moitié des sujets.

Chez aucun des malades de ces trois séries on ne put reconnaître d'effet physiologique appréciable.

En recueillant chez plusieurs malades le précipité rendu par les malades qui prennent les alcaloïdes en pilules, j'ai constaté qu'il était à peu près la moitié de celui que donnent les alcaloïdes en solution.

Ainsi, je puis me résumer en disant :

1° Qu'avec la forme pilulaire il n'a existé, au bout de trois heures, de signes d'absorption de la quinine, que dans une proportion très faible, qu'on peut approximativement évaluer au sixième de celle que donne ce sel en solution ;

2° Que les signes d'absorption observés au bout de cinq heures sont dans une proportion plus forte que la précédente (trois sur cinq), mais moindre que celle que donne la solution, laquelle est de plus de quatre sur cinq ;

3° Que, quelle qu'ait été la dose, on n'a pu constater aucune action physiologique sur les centres nerveux.

Il restait à savoir si la durée du précipité pouvait compenser le retard qui existe dans son apparition.

On a vu que, chez les malades qui prenaient plusieurs jours de suite la solution à haute dose, le précipité cessait toujours de paraître entre quarante-huit et soixante-douze heures après la cessation du médicament.

Or, avec les pilules, l'effet est absolument le même: le précipité disparaît des urines également entre quarante-huit et soixante-douze heures.

Quand l'administration du sulfate de quinine en pilules, au lieu d'être successive et prolongée, n'a lieu qu'en une seule prise, l'effet est moindre, et le précipité est moins

fort; par conséquent, l'absorption ne se fait pas pendant un temps plus long avec les pilules qu'avec la solution, et rien ne vient en compenser la lenteur.

Enfin, au delà de cinq et six heures d'administration des pilules, il ne se produit jamais de précipité chez les malades qui n'en avaient pas présenté avant ce laps de temps.

Il résulte de ces faits que la forme pilulaire constitue une médication lente, infidèle, sans action énergique sur le système nerveux, et sur laquelle on ne peut pas compter. Fizeau avait constaté que souvent les pilules n'étaient pas digérées. On ne peut point l'employer, par conséquent, dans les cas où il faut développer une action puissante. Elle ne peut être bonne que pour les affections légères, telles que les fièvres intermittentes simples et peu intenses. Cette forme médicamenteuse a d'ailleurs un inconvénient grave: une pilule ramollie dans l'estomac y constitue une sorte d'emplâtre qui, par son séjour plus ou moins prolongé sur la même partie de la membrane muqueuse, peut y développer une action irritante, effet que ne produit pas la solution, laquelle, à même degré de concentration, agit sur une surface bien plus étendue.

MÉDICATION PAR LE RECTUM.

On n'administre par cette voie le quinquina et ses préparations que sous forme de lavements.

Baglivi (1) avait indiqué l'usage du quinquina en lavements chez les enfants.

Helvétius (2), fidèle à son rôle de médecin commode, avait, en 1693, imaginé de traiter les fièvres intermittentes

(1) *Opera omnia*, p. 406.

(2) *Méthode pour guérir les fièvres sans rien faire prendre par la bouche*, Helvétius, 1693.

par le quinquina donné en lavements, afin de faire éviter aux malades, comme il le disait, l'ennui d'avaler une drogue, et, ajoutait-il, sans rien prendre par la bouche. Sa formule était très simple.

« Faites bouillir une once de bon quinquina dans une » chopine d'eau tiède pour en faire un lavement, qu'on » réitère trois fois par jour jusqu'à parfaite guérison, ce » qui ne va jamais loin, car il est extraordinaire qu'il re- » vienne encore un accès et il est très rare qu'il en revienne » deux. Il ne m'est jamais arrivé d'en voir revenir trois. » Cependant l'inventeur a soin d'avertir que si, par hasard, la maladie ne se guérissait pas, il a d'autres remèdes pour l'arrêter.

Il faut croire que la découverte d'Helvétius n'a pas tenu tout ce qu'en attendait son auteur, puisqu'on ne se sert guère du quinquina en lavements que comme moyen accessoire. Cependant il était nécessaire de constater, par l'expérience, comment l'absorption s'en fait par la muqueuse du rectum.

MM. Trousseau et Pidoux disent que, par cette voie, le quinquina est bien absorbé.

M. le docteur Bertherand, chirurgien militaire d'Afrique, a écrit à l'Académie de médecine (21 janvier 1854), pour réclamer la priorité des lavements de quinine dans les fièvres intermittentes, déclarant qu'il les employait avec succès depuis 1849.

M. Kuhn, de Niederbronn (Acad. de méd., mai 1853), vante les lavements de sulfate de quinine, dans les fièvres intermittentes, prétendant qu'ils sont plus puissants que quand ce sel est pris à l'intérieur, et qu'il ne faut que moitié dose. (Voy. le Bulletin pour les détails.)

J'ai fait prendre des lavements à des malades atteints de fièvre typhoïde, et à des rhumatisants apyrétiques chez lesquels l'estomac ne permettait pas l'emploi du sulfate de quinine pris par la bouche; et voici ce que j'ai observé.

Sur quatre malades auxquels j'ai fait administrer 25 centigrammes de bisulfate de quinine dans un demi-lavement qui a été gardé, une seule fois il y eut quelques vertiges, les autres fois il ne s'est produit rien de particulier.

Deux fois on a trouvé que l'urine traitée par le bi-iodure de potassium avait donné un précipité non douteux, une heure après la prise du lavement.

Sur vingt malades apyrétiques auxquels j'ai donné de 40 à 50 centigrammes de sulfate de quinine dans un demi-lavement, seize fois il n'y eut aucun phénomène physiologique appréciable; quatre fois seulement il y eut de très légers vertiges ou des bourdonnements d'oreilles, qui furent passagers. Onze fois on trouva un précipité évident dans les urines rendues au bout d'une heure d'administration du lavement, et neuf fois il n'y en eut point. Chez cinq des premiers malades, le précipité existait déjà au bout d'une demi-heure, et chez trois il ne parut qu'après une heure et demie.

Avec 1 gramme de sulfate de quinine, qui fut administré chez neuf malades, le précipité a commencé à paraître dans les urines, trois fois au bout d'une heure, une fois au bout de deux heures, une fois après trois heures, trois fois après quatre heures, et une dernière fois au bout de six heures. Les phénomènes physiologiques ont paru trois fois sur neuf, mais ils ont en général été légers, se sont bornés à des vertiges qui ont paru dans un laps de temps qui a varié d'une demi-heure à cinq heures.

Si généralement la quinine a passé très promptement dans les urines, généralement aussi elle ne s'y est vue que pendant un temps très court, et en très minime quantité; toujours le précipité qu'on obtenait par l'addition du bi-iodure de potassium était très faible, et on ne l'observait, le plus souvent, chez les malades qui prenaient au-dessous de 1 gramme de sulfate de quinine, que durant une demi-heure, et rarement pendant un temps plus long. Chez ceux qui en prirent un gramme, quatre fois le précipité a duré

douze heures, et une fois cinq heures, mais toujours il était faible (1).

On peut, je pense, conclure de ces résultats si concordants entre eux :

1° Que le plus souvent le sulfate de quinine, administré sous forme de lavement, est absorbé ;

2° Que cette absorption est très prompte, et se fait deux fois plus rapidement que par la voie de l'estomac ;

3° Mais qu'elle est faible et insuffisante dans les trois quarts des cas, pour déterminer des effets appréciables, sur l'encéphale et sur le cœur ;

4° Qu'enfin elle s'arrête très rapidement, et a complétement cessé, dans la plupart des cas, au bout d'une heure et demie.

D'où l'on est fondé à en induire, que les lavements de sulfate de quinine n'ont qu'une influence médicamenteuse très faible ; qu'ils ne peuvent être considérés que comme un moyen secondaire ; qu'il faut les administrer au moment même où l'on veut avoir une action, et enfin, qu'on doit les répéter plusieurs fois par jour quand on veut en obtenir un effet permanent.

MÉDICATION PAR LA PEAU.

Cette administration du quinquina peut se faire sur la peau pourvue de son épiderme, ou sur la peau dépouillée de cette portion du tégument.

Le docteur Pye (1), dans le siècle dernier, avait proposé

(1) La quantité du sulfate de quinine éliminée par les urines chez les malades qui prennent ce sel en lavements, est très minime. — Ainsi, chez un malade qui avait pris chaque jour 1 gramme du bisulfate de quinine en potion pendant sept jours, il y en eut 3 grammes 51 centigrammes d'éliminés, et chez le même malade qui fut mis, quelques jours après, à l'usage des lavements avec addition de 15 décigrammes de bisulfate de quinine, et qui en prit un par jour pendant six jours, chez lequel il y avait eu, par conséquent, 9 grammes de sulfate administrés, il n'y en eut que 93 centigrammes d'éliminés, c'est-à-dire à peu près un neuvième.

(2) *Medical observat. and inquiries*, 1762, t. II, p. 145.

de traiter les fièvres intermittentes par un moyen plus commode encore que celui d'Helvétius. Il consistait à enfermer de la poudre de quinquina dans un piqué de soie, pour en faire des camisoles qu'on portait à nu sur la peau.

Les observations que ce médecin donne à l'appui de son procédé sont loin d'être concluantes, car sur le petit nombre de cas qu'il a indiqués, on en trouve plusieurs où il n'y avait pas de véritable fièvre intermittente, quelques-uns où il n'y en avait pas même la ressemblance, et enfin on en trouve deux au plus, où il y avait une fièvre intermittente qui fut guérie sans qu'on indique comment s'est faite la guérison.

Il paraît qu'un négociant français, à Caracas, avait trouvé une manière encore plus simple de traiter la fièvre; il faisait coucher les malades dans ses magasins d'écorces de quinquina.

M. Chrestien, de Montpellier (1), a essayé la teinture de quinquina en frictions, à la dose de 30 à 60 grammes par friction. Or, sur dix-neuf observations de fièvres intermittentes traitées de cette manière, il y en a seulement trois où la cessation de la fièvre a eu lieu immédiatement après les frictions; dans les autres cas la guérison fut lente ou l'effet fut nul, et l'auteur fait lui-même la remarque qu'il n'entre guère que 30 à 40 centigrammes des principes du quinquina dans 30 grammes de teinture; de sorte qu'on peut considérer cette médication comme nulle.

Jackson et Gerhard, de Philadelphie, disent avoir, dans des cas de fièvre intermittente, fait des frictions avec 4 grammes de sulfate de quinine mêlés à une poudre inerte, quatre fois par jour, et avoir réussi seize fois sur vingt; le succès avait lieu surtout chez les femmes.

M. Murat (2), atteint de fièvre intermittente quotidienne, ne pouvant tolérer le sulfate de quinine à cause de l'irri-

(1) *Médecine iatraleptique*, de la page 232 à 269.

(2) *Revue médicale*, 30 juin 1853.

tabilité de son estomac, eut l'idée de prendre ce sel en pédiluves à la dose de 12 à 15 grammes pour un pédiluve d'une durée de deux à trois heures. Il prenait deux à trois pédiluves par jour. Ce traitement lui réussit.

Depuis longtemps on a songé à se servir du quinquina en épicarpes. Torti parle de cette pratique à laquelle il n'ajoute pas la moindre confiance, attendu qu'il l'avait essayée sans en obtenir le moindre succès.

M. Forget, imité par M. Dassy, a tenté de ressusciter cette méthode, il y a quelques années, en indiquant l'aisselle comme lieu de prédilection, et il l'a présentée comme une ressource qui pouvait être utile.

M. Questa-Macchia a proposé de faire des frictions le long du rachis avec un alcoolé de 8 grammes de sulfate de quinine, un quart d'heure avant l'invasion de l'accès. Schutter avait, au contraire, vanté l'épigastre comme lieu d'élection.

On sait combien l'épiderme fait obstacle à l'absorption des substances appliquées sur la peau, par conséquent on est, en général, assez disposé à peu compter sur cette absorption, dans le traitement des fièvres intermittentes; mais comme on n'a pas d'expériences pour fixer la valeur de ce mode de médication, la question restait encore environnée d'une certaine indécision.

J'ai appliqué à ce mode d'administration du quinquina, les moyens de recherches qui m'ont servi jusqu'à présent, et voici le résultat de cette étude.

Sur des malades atteints de fièvre intermittente ou de rhumatisme apyrétique, j'ai fait trente-huit fois sur la peau des applications que j'ai variées de toutes les manières.

1° J'ai essayé une fois un emplâtre de diachylon, saupoudré avec 1 gramme de sulfate de quinine, qui a été appliqué à demeure sur la poitrine, et je n'ai observé ni phénomènes physiologiques vers l'encéphale, ni précipité dans les urines.

2° Une autre fois, un cataplasme de farine de graine de

lin, chargé de 1 gramme de sulfate de quinine, a été appliqué sur la partie antérieure de l'abdomen, et il n'y eut ni phénomènes physiologiques, ni précipité.

3° Cinq fois j'ai fait appliquer avec soin, sous les aisselles trois fois, et sur le ventre deux fois, des emplâtres saupoudrés chacun de 1 gramme de sulfate de quinine; jamais il n'y a eu de phénomènes physiologiques; une seule fois il y a eu dans les urines un précipité très léger qui n'a paru qu'au bout de six heures.

4° Quatre fois j'ai fait frictionner toute la surface du corps avec un liniment huileux une fois, et aqueux trois fois, dans lequel il entrait 4 grammes de sulfate de quinine; il n'en est résulté absolument aucun effet ni sur l'encéphale ni sur les urines.

5° Deux fois les frictions ont été faites avec un alcoolé de 4 grammes de sulfate de quinine, et une fois avec la teinture de quinquina, sans aucun résultat appréciable.

6° Voyant l'inutilité des applications précédentes, j'ai eu recours au procédé qu'a préconisé M. Forget.

J'ai donc fait faire sous les aisselles, d'abord, des applications à l'aide de gâteaux de charpie, puis des frictions avec une pommade contenant du sulfate de quinine neutre:

4 fois avec 4 grammes de sulfate, aucun effet;
2 fois avec 8 grammes — aucun effet;
2 fois avec 12 grammes — aucun effet;
3 fois avec 15 grammes — aucun effet ni sur les urines ni sur l'encéphale.

Il était évident que, s'il y avait eu quelque absorption, il devait y en avoir eu peu, mais il fallait savoir, autant que possible, ce qu'était ce peu.

Dans cette intention j'ai administré de petites quantités de sulfate de quinine en solution par la bouche, en élevant graduellement les doses, jusqu'à ce qu'une augmentation de 5 ou 10 centigrammes déterminât un précipité dans les urines; alors je supprimais le lendemain cette quantité additionnelle et je faisais faire en même temps des frictions

avec des excipients variés, contenant chacun 2 grammes de sulfate de quinine.

Cette médication a été répétée treize fois, et, dans aucun cas, je n'aperçus ni précipité dans les urines, ni effet sur les organes encéphaliques; d'où il m'a paru permis de conclure que la quantité absorbée par la peau ne compensait pas le retranchement des quelques centigrammes suffisants pour produire le précipité. Ainsi, sur trente-huit applications à la peau, il y a eu une seule fois du précipité dans les urines et jamais d'effet sur le cerveau.

Désirant, malgré cette série de résultats négatifs, avoir encore une sanction de plus, je me suis adjoint M. Quevenne, pour faire une dernière tentative sur les effets de la médication par la peau, tentative dont il a bien voulu suivre lui-même tous les détails.

Voici le produit de nos recherches.

Une femme, âgée de quarante ans, d'un bel embonpoint, sans fièvre, atteinte de paralysie hystérique des quatre membres avec rigidité (circonstance favorable au genre d'expérimentation dont il s'agit, en ce qu'il n'y avait pas à craindre que le contact des doigts de la malade portât du sel de quinine des parties frictionnées vers les voies urinaires), fut soumise aux frictions de sel de quinine.

On a employé un liniment composé de :

10 grammes de sulfate de quinine;
50 — d'eau;
2gr,70 d'acide sulfurique;
30 grammes d'huile d'amandes.

On faisait, avec ce liniment, des frictions trois fois par jour, sur les bras, aux aisselles, sur la poitrine, sur le dos et sur les jambes, en évitant de toucher les parties voisines des orifices urinaires.

Ces frictions ont été continuées pendant six jours et demi; on a employé 10 grammes de sulfate de quinine par jour; en tout 65 grammes.

Les urines rendues par la malade ont été recueillies avec soin pendant ce temps, et encore un jour après la cessation de l'usage du médicament. Il y en avait un total de 3kil. ,765.

Elles ont été évaporées au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse (285 grammes). On a ajouté à ce résidu, 570 grammes d'alcool à 86, ou deux parties en poids, et on a laissé reposer; puis on a filtré pour séparer un dépôt grisâtre, abondant, qui s'était rassemblé au fond du vase.

Le liquide alcoolique fut lui-même évaporé au bain-marie jusqu'à réduction à 155 grammes, puis abandonné au refroidissement. Il s'y est formé une cristallisation assez abondante, que l'on a séparée par filtration.

Le liquide ainsi obtenu, et pesant 10 grammes, a offert les propriétés suivantes :

Saveur saline, piquante-âcre, non amère ;

Solution de tannin au 1/10, rien.

Solution d'iodure de potassium ioduré, rien.

Conclusion. — Aucun indice de la présence de la quinine dans ces urines.

Je suis loin de prétendre que le quinquina et ses composés ne puissent point être absorbés par la peau, ni que les enfants affectés de fièvre intermittente n'aient jamais ressenti quelque bienfait de la part de ces applications; mais je crois qu'on peut considérer la médication par la peau, comme une ressource bien précaire et comme un moyen d'une très faible valeur.

C'est à raison de cette espèce de nullité d'action que M. Lembert aîné a proposé l'emploi de la quinine par la méthode endermique.

Mais cette application ne peut pas se faire sur une grande échelle, l'action irritante locale du sulfate de quinine s'y opposerait. Seulement l'irritation a des degrés différents, suivant que l'application sur la surface dénudée de la peau, se fait sous forme de solution ou sous celle de poudre.

Si l'on dépose sur la plaie d'un vésicatoire une certaine quantité de sulfate de quinine en solution, il en résulte un

picotement si léger que Giacomini et M. Mannoury (1) n'en ont point observé d'effet excitant. Mais si l'on agit d'une autre manière, et si l'on dépose sur une surface très limitée cette même quantité de sel à l'état pulvérulent, il en résulte du picotement, de la cuisson, de la douleur; et si l'application est continuée pendant quelques jours, elle donne lieu à la formation d'une petite escharre grisâtre et par suite à une ulcération.

MM. Guersant père, Trousseau, Lembert, Martin fils (2), ont observé les mêmes effets et reconnu la même action irritante; ce dernier a même constaté plusieurs fois que le sulfate de quinine ne pouvait être toléré qu'après avoir été incorporé dans du cérat.

Cette différence entre l'action topique de la solution et celle de la poudre, explique la différence qui existe entre l'effet sur l'estomac de la part de la solution et de celle des pilules.

En définitive, d'après Lembert lui-même, les sels de quinine, dont on ne peut pas appliquer plus de 25 à 30 centigrammes par jour sur un vésicatoire, sont une ressource très faible et très précaire, et bien que des praticiens m'aient assuré avoir guéri quelques fièvres par cette voie, ils reconnaissent eux-mêmes qu'elle ne peut être employée que quand il y a impossibilité de se servir d'un autre mode de médication; aussi ne la proposent-ils que comme moyen adjuvant.

BAINS.

Quelques médecins ont proposé d'administrer le quinquina au moyen de bains dans lesquels on ferait entrer une décoction très forte de 500 à 1000 grammes de quinquina concassé.

La chose est restée à l'état de proposition, et peu de

(1) *Gazette médicale*, année 1843.

(2) Martin fils, *Revue médicale*, 1847, t. III, p. 367.

personnes se sont avisées de traiter une fièvre par une méthode aussi peu sûre qu'elle est dispendieuse. Néanmoins, sans en faire le point principal du traitement, comme on a souvent prescrit les bains de quinquina comme moyen auxiliaire, il était utile de déterminer précisément la valeur de ce mode d'administration de l'écorce du Pérou.

On sait depuis longtemps que la peau n'absorbe qu'une très petite quantité de l'eau d'un bain, et M. Homolle a constaté que si quelques quantités faibles d'eau sont absorbées, jamais il ne s'absorbe la plus petite partie des matières salines tenues en dissolution dans le bain.

J'ai voulu constater si l'absorption du sulfate de quinine suivait la même règle, et pour cela j'ai fait sur un fiévreux les expériences suivantes, dont je donne la relation parce que l'observation que je vais rapporter offre de l'intérêt sous plusieurs points de vue.

Dabeaux, enfant de dix-sept ans, assez fort, est ouvrier ébéniste à Auteuil; il a demeuré plusieurs années dans un lieu marécageux, où se contracte facilement la fièvre intermittente, mais cependant il n'a jamais été atteint de cette maladie; il a quitté ce lieu malsain il y a sept mois pour habiter des lieux sains, où il s'est toujours bien porté.

Cependant, le 27 juin 1854, il est pris, sans cause appréciable, d'un premier accès de fièvre intermittente, dont le frisson a commencé à cinq heures du soir; le 28 juin, apyrexie.

Le 29, deuxième accès ayant commencé à dix heures du matin; le 30, apyrexie.

Le 1er juillet, troisième accès ayant commencé à une heure après midi; le 2, apyrexie.

Le 3 juillet, quatrième accès à une heure après midi; le 4 juillet, apyrexie.

Le 5 juillet, cinquième accès à une heure. Le 6, apyrexie pendant laquelle on administre une purgation.

Le 7, sixième accès, à une heure, aussi fort que les précédents.

Il entre à la Charité, et je le trouve à la visite du 8 juillet dans l'état suivant :

Enfant assez robuste, teinte jaune-paille de la peau, rate débordant un peu le rebord des fausses côtes gauches. Nulle douleur, bon appétit, pouls à 60 ; apyrexie.

Comme je veux voir un accès de cette fièvre intermittente, on ne fait aucun traitement, et le malade est mis à deux portions d'aliments.

Le 9 juillet, accès de fièvre; frisson à onze heures du matin; fin de l'accès à sept heures du soir; accès aussi fort que les précédents; pouls au-dessus de 100 pulsations.

Le 10, apyrexie, pouls à 48 ; rate un peu plus saillante que la veille.

Le chiffre hippocratique de sept accès étant réalisé, l'heure de l'accès allant en avançant, et la rate augmentant de volume, il me parut suffisamment prouvé que la fièvre ne se modifierait pas favorablement si on l'abandonnait à elle-même.

J'ai donc prescrit une solution de 45 centigrammes de bisulfate de cinchonine, et d'un centigramme d'acétate de morphine pour 120 grammes d'eau sucrée aromatisée avec de l'eau de fleurs d'oranger.

La potion fut prise en cinq fois, un cinquième toutes les heures, de manière à ce qu'il s'écoulât un intervalle de quinze heures entre la dernière prise du médicament et l'arrivée de l'accès futur.

Le 12, l'accès a manqué complétement, sauf une très légère céphalalgie ; pouls à 60 à l'heure de l'accès.

Désireux de constater le temps pendant lequel se ferait ressentir l'effet d'une seule dose de cinchonine, je ne fais faire aucun traitement.

Les jours suivants se passent sans qu'il paraisse d'accès et sans qu'il y ait aucun malaise, seulement le teint reste pâle et le volume de la rate ne diminue pas; mais il y a un très bon appétit, et le pouls est à 48 ou 50.

Le 18 juillet, après que trois accès ont manqué complé-

tement, apparition sans cause appréciable d'un accès de fièvre ayant débuté à trois heures de l'après-midi.

Continuation du traitement, qui consiste en une tisane de centaurée, 200 grammes de vin de Bordeaux et trois portions d'aliment.

Le 19, apyrexie complète, pouls à 50.

Le 20, vers midi, second accès de fièvre plus fort que le précédent.

Le 21, apyrexie; potion avec 45 centigrammes de sulfate de cinchonine, et 1 centigramme d'acétate de morphine à prendre en cinq fois et en cinq heures, la dernière prise quinze heures avant l'accès futur.

Le 22, l'accès a complétement manqué; pouls à 50.

Toujours dans le même but d'expérimentation, on se borne encore à une seule dose de bisulfate de cinchonine, et comme le malade reste pâle et que sa rate ne diminue pas de volume, on prescrit le régime tonique, et 25 centigrammes de fer réduit par l'hydrogène.

Le 2 août, après que cinq accès eurent complétement manqué depuis la dernière prise de cinchonine, apparition vers cinq heures du soir d'un petit accès de fièvre, avec frisson, un peu de céphalalgie, chaleur et sueur, le tout ayant duré deux heures.

On se borne aux simples toniques ordinaires.

Le 3, apyrexie, pouls à 50.

Le 4, apparition d'un second accès à trois heures, plus fort que le précédent, accompagné de plus de malaise, pouls à 104.

Il était bien évident que l'action de la seconde dose de sulfate de cinchonine était épuisée, et que la fièvre revenait.

C'est alors que je voulus constater l'action du sulfate de quinine administré sous la forme de bains. Je réunissais toutes les conditions de succès. Un jeune sujet en bon état, une fièvre intermittente simple, de cause éphémère, et les accès de cette fièvre cédant du premier coup à une faible dose de quinquina.

Je fis donc administrer le 5 août, dans la matinée, un bain tiède d'une demi-heure, en prenant la précaution préalable de bien faire laver la peau avec une eau de savon; puis le fébricitant fut placé dans une autre baignoire remplie d'eau à la température de 28 à 30 degrés centigrades, dans laquelle on mit une solution parfaite de 20 grammes de bisulfate de quinine; le bain fut brassé soigneusement, et l'enfant resta une heure dans ce bain.

20 grammes de sulfate de quinine sont une forte dose, puisqu'il n'y a en moyenne que 30 grammes d'alcaloïdes par kilogramme d'écorce. Or, la décoction n'emportant que les deux tiers des alcaloïdes, les 20 grammes de sulfate équivalent à une décoction de 1 kilogramme d'écorces de bon quinquina.

Une heure après la sortie du bain, l'urine traitée par l'iodure ioduré de potassium n'éprouve aucune modification, elle ne contient pas de quantités appréciables du sulfate de quinine. Quatre heures après le bain, à peine si l'on trouve une légère teinte jaune dans l'urine, à laquelle on ajoute l'iodure de potassium. Sept heures après le bain, pas de traces de sel de quinine; le lendemain au matin, les urines ne présentent pas au réactif plus de traces de quinine qu'auparavant.

Il ne s'était pas fait dans le bain d'absorption du sulfate de quinine appréciable par des réactifs qui y font reconnaître la présence d'un cinquante-millième de l'alcaloïde.

Le lendemain 6 août, accès de fièvre débutant vers deux heures de l'après-midi, avec pouls à 108, presque aussi fort que le précédent, et de la même durée que lui.

Il était bien évident que le bain n'avait produit aucun effet fébrifuge.

Le 7, apyrexie, pouls à 50; second bain avec 20 grammes de bisulfate de quinine administré avec les mêmes précautions que le précédent.

Les urines d'une heure, de quatre heures et de sept heures après le bain, ne donnent, comme la première fois, aucun

précipité appréciable par l'addition de l'iodure iodure de potassium ; il n'y avait eu encore cette fois aucune absorption appréciable de la quinine.

Le 8, vers trois heures, apparition de l'accès habituel, avec céphalalgie, chaleur de la peau ; pouls fréquent ; seulement l'accès un peu moins fort que le précédent.

Ainsi, la fièvre n'était pas plus coupée par ce second bain qu'elle ne l'avait été par le premier. L'enfant restait pâle, il y avait du susurrus dans les carotides, et le volume de la rate augmentait sensiblement.

Le 9, apyrexie, pouls à 48.

Le 10, accès à peu près comme le précédent. Les bains ayant été sans action appréciable sur cette fièvre si simple, il fallait en finir.

On rend le sulfate de cinchonine tous les deux jours, à la dose de 50 centigrammes, puis de 45, puis de 40 centigrammes.

Au bout de deux jours de traitement, la fièvre avait cessé; au bout de huit jours, la rate ne se sentait même plus derrière le rebord des fausses côtes, et la toux était devenue rare. L'enfant était complétement guéri.

Il restait cependant sur l'effet des bains de sel de quinine quelques incertitudes qu'il fallait faire disparaître. L'urine ne contenait pas, il est vrai, un cinquante-millième, c'est-à-dire deux centigrammes de sulfate de quinine par litre d'urine, mais s'était-il fait une absorption quelconque? La chose était facile à constater. Il ne s'agissait que de déterminer comme je l'avais fait pour l'étude des topiques, la quantité minimum de sulfate de quinine nécessaire pour laisser dans les urines des traces appréciables, puis d'administrer par la bouche un peu moins que cette quantité minimum, et de faire prendre en même temps un bain de sulfate de quinine.

Je constatai chez cet enfant que 15 centigrammes de sulfate de quinine en solution dans une petite quantité d'eau pris en une fois donnaient dans les urines un précipité qui

durait six à huit heures et que 10 centigrammes n'y donnaient absolument rien.

Alors je fis prendre le matin une dose de 10 centigrammes de sulfate de quinine et deux heures après on donna un bain avec addition de 20 grammes de bisulfate de quinine, lequel fut administré de la même manière et avec la même précaution que les précédents. Or, les urines rendues, une heure, quatre heures et sept heures après le bain, ne décelèrent point par l'iodure de potassium la moindre quantité de quinine, par conséquent il ne s'était pas même absorbé dans le bain quelques centigrammes de cet alcaloïde.

Chacun des bains de la solution de sulfate de quinine a provoqué au bout de quelques instants un sentiment de chaleur puis de cuisson à la peau et à la sortie du bain les bras étaient couverts de rougeurs sur lesquelles se développèrent de nombreuses vésicules d'eczéma, dont la dessiccation laissa la peau couverte par places d'écailles furfuracées. C'était évidemment une éruption analogue à celle que M. Chevallier rapporte avoir observée chez les ouvriers qui travaillent à la fabrication du sulfate de quinine.

On peut tirer de cette observation que j'ai rapportée avec quelques détails parce qu'on y trouve la confirmation de plusieurs assertions contenues dans ce livre, les conclusions suivantes :

1° On peut conserver pendant un temps assez long la disposition à la fièvre intermittente, et cette disposition peut n'être mise en évidence qu'à l'occasion de certaines modifications brusquement imprimées à l'économie.

2° Des doses assez faibles de sulfate de cinchonine peuvent couper brusquement les accès de la fièvre intermittente;

3° Une seule dose de fébrifuge a un effet qui dure plusieurs jours, elle est capable de prévenir plusieurs accès.

4° Une seule dose de fébrifuge peut être suffisante pour couper les accès, mais elle est insuffisante pour faire dis-

paraître la tuméfaction de la rate et la cachexie fébrile qui l'accompagne.

5° Comme fait de pratique important, les bains dans une solution d'une forte dose de sulfate de quinine, ne produisent ni effet physiologique ni effet thérapeutique.

6° Il est constaté qu'avec une solution de 20 grammes de sulfate de quinine il n'y a certainement pas eu 2 centigrammes d'absorbés, et que peut-être l'absorption de l'alcaloïde a été complétement nulle.

L'expérience a été conduite avec assez de soin, elle me paraît être suffisamment concluante et se trouver en harmonie avec tout ce qu'on sait de la faiblesse de l'absorption dans les mêmes conditions ; aussi j'ai pensé qu'il n'était pas nécessaire de répéter une expérimentation assez dispendieuse pour n'être pas recommencée sans une évidente nécessité.

On doit donc rayer du cadre des applications à la thérapeutique, l'emploi des bains au sulfate de quinine, ou tout au moins ne le regarder que comme une ressource très précaire.

N'ayant rien de nouveau à ajouter à la bibliographie du quinquina, je me borne à renvoyer le lecteur aux articles Quinquina, du *Dictionnaire des sciences médicales*, et Fièvre intermittente, du *Traité de pathologie*, de Jos. Frank, où l'on trouvera une bibliographie copiée dans celle de Plouquet, et au second volume du *Traité des fièvres rémittentes*, par Baumes, lequel contient un catalogue raisonné des principaux travaux qui ont été entrepris sur l'écorce du Pérou.

FIN.

TABLE DES MATIÈRES.

Histoire générale du quinquina. 1
Partie botanique. 2
Partie pharmaceutique. 11
Partie chimique. 19
Partie médicale. 26
Division de l'ouvrage. 37

PREMIÈRE PARTIE.

Revue générale des travaux précédemment faits sur le quinquina. 39
Action des alcaloïdes sur la circulation. 45
1° Action de la quinine. 45
Modifications dans le nombre des battements du pouls. 46
Dans l'état normal. 47
Dans les maladies. 48
Dans le rhumatisme chronique. 53
Dans le rhumatisme aigu. 54
Dans la fièvre typhoïde. 62
Modifications dans la force des battements du pouls. 67
Expériences pour constater l'influence sur le cœur des doses de 50 centigrammes de sulfate de quinine. 71
Expériences pour constater l'influence des doses de 1 gram. 76
Expériences pour constater l'influence des doses de 2 gram. 80
Expériences pour constater la durée de l'influence sur le cœur. 83
Action sur le sang lui-même. 87
Expériences destinées à le constater. 95
2° Action de la cinchonine. 102
3° Action de la quinidine. 107
4° Action de l'extrait mou de quinquina. 109

5° Action de l'extrait sec de quinquina. 111
6° Action des matières colorantes et tannantes du quinquina. . 113
Étude des causes de l'influence des alcaloïdes du quinquina sur la circulation. 114
Hypothèse d'une action délétère. 115
Hypothèse d'une action sur l'encéphale 116
Hypothèse d'une action directe sur le cœur. 119
Action des alcaloïdes sur la circulation quand on les fait pénétrer par diverses voies. 122
Par l'aorte. 122
Par l'estomac. 123
Par le tissu cellulaire. 125
Expériences et opinions contraires de MM. Demarquay et Duméril. 127
Substances qui ralentissent le pouls.. 131
Études sur la prétendue fièvre intermittente quinique d'Hahnemann, de Broussais, de M. Bretonneau et de M. Chevallier. 137
Action de la quinine sur l'encéphale et sur ses dépendances 145
Céphalalgie. 160
Troubles de l'audition. 161
Troubles de la vision. 167
Vertiges et titubation. 170
Délire quinique.. 172
Méningite. 174
Convulsions. 186
Collapsus général. 188
Paralysies des membres. 193
Effet sur le prolongement rachidien 193
Action de la cinchonine. 194
— de la quinidine. 196
— de l'extrait mou du quinquina. 196
— de l'extrait sec.. 198
Action des alcaloïdes sur les organes de la respiration. 206
Anxiété précordiale. 209
Dyspnée. 209
Engouement des poumons et pneumonie. 210
Action des matières extractives. 211
Action des alcaloïdes sur les organes digestifs. 212
Amertume de la bouche. 214
Phlogose de la muqueuse buccale et pharyngienne. 215
Phlogose de la muqueuse gastrique. 216

Phlogose de la muqueuse des intestins. 219
Action des matières extractives. 224
Action des alcaloïdes sur la rate et sur le foie. 224
Action des alcaloïdes sur l'appareil urinaire. 228
Action des alcaloïdes sur les organes génitaux. 231
Action des alcaloïdes sur la peau et sur le tissu cellulaire sous-cutané 232
Observations homœopathiques sur les effets du quinquina. 236

DEUXIÈME PARTIE.

Introduction des alcaloïdes du quinquina dans l'économie. . . 241
Mode d'absorption des alcaloïdes. 253
Rapidité de l'absorption. 256
Quantité de substance absorbée 259
Mode d'élimination. 260
Voies d'élimination. 261
Marche de l'élimination. 263
Durée de l'élimination. 277
Étude des diverses circonstances qui peuvent modifier l'absorption et l'action des alcaloïdes du quinquina 280
Influence de l'âge. 280
— du sexe. 282
— de la stature et de la force. 286
— de la saignée. 287
— des excitants, alcool et vin. 296
— du café. 296
— des sels de morphine. 306
— des évacuants. 309

TROISIÈME PARTIE.

Résumé général de l'action du quinquina sur l'économie. . . . 312
A petites doses 313
A hautes doses. 314
Emploi du quinquina dans les maladies. 321
— — dans les maladies intermittentes en général. 321
— — dans les fièvres intermittentes simples. . . 368
— — dans l'hypersplénotrophie. 371
— — dans les fièvres intermittentes pernicieuses. 374
— — dans les phlegmasies intermittentes 386
— — dans les névroses intermittentes. 389

Emploi du quinquina dans les névralgies intermittentes 392
— — dans les hypercrinies intermittentes. . . . 393
— — dans les fièvres rémittentes.. 394
— — dans les fièvres larvées.. 408
— — dans les maladies continues. 411
— — dans les fièvres pseudo-continues.. 414
— — dans les pyrexies. 417
— — dans la fièvre typhoïde.. 418
— — dans la fièvre jaune. 442
— — dans la peste. 442
— — dans les fièvres éruptives. 443
— — dans le choléra. 445
— — dans la suette miliaire. 447
— — dans la fièvre hectique 448
— — dans le rhumatisme articulaire aigu. . . . 449
— — dans le rhumatisme chronique.. 473
— — dans la goutte. 475
— — dans l'érysipèle. 478
— — dans les pyogénies.. 479
— — dans les phlegmasies.. 482
— — dans les névroses. 488
— — dans les névralgies.. 494
— — dans les hypercrinies. 495

QUATRIÈME PARTIE.

Valeur des diverses préparations du quinquina. 501
Quinine brute. 501
Quinine pure.. 502
Bisulfate de quinine. 504
Sulfate neutre. 506
Chlorhydrate de quinine. 507
Phosphate de quinine.. 507
Arséniate de quinine. 508
Arsénite de quinine.. 508
Antimoniate de quinine. 509
Tartrate de quinine. 509
Sulfo-tartrate de quinine. 510
Acétate de quinine. 514
Citrate de quinine. 515
Tannate de quinine.. 515
Valérianate de quinine. 517

Lactate de quinine. 518
Hydrocyanate ferruré de quinine. 519
Cinchonine pure. 520
Sels de cinchonine. 523
Quinidine. 524
Cinchonicine. 525
Quinoïdine. 527
Iodure de quinine. 529
Iodure de fer et de quinine. 529
Composés magistraux dont les sels des alcaloïdes du quinquina forment la base. 530
Tisanes ou hydrolés de quinquina. 531
Sirops ou saccharolés. 538
Bière. 540
Extrait mou de quinquina. 541
Extrait sec. 548
Quinium. 549
Teintures de quinquina 550
Vins de quinquina. 553
Poudre de quinquina. 559
Doses auxquelles il convient de donner le quinquina 569
Moment où l'on doit donner le quinquina et manière de l'administrer. 590
Médications adjuvantes, et des médications correctives du quinquina 602
Temps pendant lequel il faut continuer l'administration du quinquina 610
Formes sous lesquelles on administre le quinquina et surfaces avec lesquelles il est mis en contact. 622
Solution complète 623
Suspension dans un liquide 628
Forme pulvérulente 633
Forme pilulaire 637
Lavements 640
Médication par la peau 645
Méthode endermique 645
Bains. 649

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES.

